



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

**INFORME DE INVESTIGACIÓN REALIZADA EN LA MAESTRÍA DE
QUÍMICA ORGÁNICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:
JORGE ARMANDO HARO CASTELLANOS

ASESOR: PIERRE CRABBÉ
ELVIRA SANTOS

MÉXICO, D. F.

1974



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INFORME DE INVESTIGACION REALIZADA
EN LA MAESTRIA DE QUIMICA ORGANICA**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL QUIMICO**

JORGE ARMANDO HARO CASTELLANOS

México, D. F.

1974

Trabajo realizado en la Division de Estudios Superiores de la Facultad de Química con la dirección del Dr. Pierre Crabbé y el asesoramiento de la Dra. Elvira Santos. Siendo jefe de dicha División el Dr. Javier garfias.

La realización del presente trabajo se llevó a
cabo con la ayuda económica de la beca otorgada
por la Dirección General de Profesorado de la
Universidad Nacional Autónoma de México.

Dra. Elvira Santos:

Agradezco profundamente sus sabios
consejos y la ayuda más entera y desin-
teresada durante mi formación académica y
profesional.

A Erika Priscila

con el cariño de su padre.

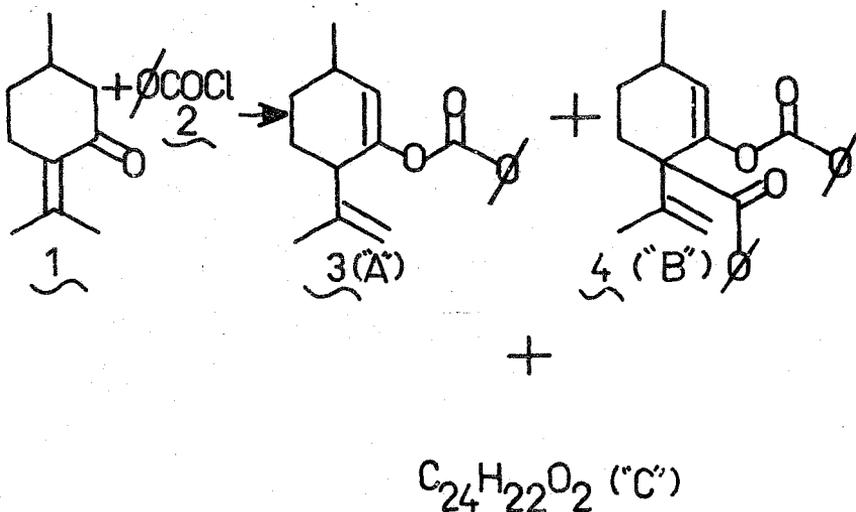
CONTENIDO

- I.- CONTRIBUCION AL TEMA: "FORMACION COMPETITIVA DE ANIONES EN LA PULEGONA. SINTESIS DE FENILMETILENPIRANOS".
- II.- CONTRIBUCION A LOS TEMAS: "UNA NUEVA SINTESIS DE N-OXIDOS DE PIRIDINAS E ISOXAZOLINAS" Y "SINTESIS DE N-OXIDOS DE PIRIDINAS E ISOXAZOLINAS A PARTIR DE GENONILIDEN PIRANOS".
- III.- PROSTAGLANDINAS. INTENTOS DE RUTAS SINTETICAS.

PARTE I.- CONTRIBUCION AL TEMA: "FORMACION COMPETITIVA DE ANIONES
EN LA PULEGONA. SINTESIS DE FENILMETILENPIRANOS".

INTRODUCCION

La reacción de la d-pulegona (1) con cloruro de benzoilo en presencia de teramilato de sodio, fué estudiada inicialmente por el Dr. P. Crabbé⁽¹⁾, quien aisló como productos de reacción (esquema 1): (a) un líquido "A" de p.eb. $0.2 \text{ mm} = 85-87^\circ\text{C}$, cuyo análisis estaba de acuerdo con la fórmula condensada $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ y al cual se le asignó la estructura 3; (b) un sólido blanco cristalino "B" de p.f. = 108°C y de fórmula condensada $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3$ al que se le propuso la estructura 4; y (c) un sólido amarillo "C" de p.f. = $164-165^\circ\text{C}$ cuya estructura no se determinó, pero sí su análisis elemental que fué $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$.



Posteriormente D. Salgado^(2a) reinvestigó ésta reacción con objeto de confirmar las estructuras propuestas, haciendo un estudio completo de los productos mediante las técnicas espectroscópicas -- (que en la realización del primer trabajo no estaban desarrolladas). De éste modo, él asignó las estructuras 5 y 6 a los compuestos "A" y "B" en lugar de las estructuras 3 y 4 propuestas inicialmente⁽¹⁾ (ver tabla 1).

Por otro lado, se le asignó la estructura 7 al compuesto "C" -- en base a su espectro de R.M.N. principalmente; además se aisló un compuesto "D" que en el primer trabajo a que hicimos referencia, -- no habían encontrado y al cual se le asignó la estructura 8 (ver tabla 1).

El propósito del presente trabajo^(2b) es confirmar las estructuras 5, 6 y 8 (asignadas respectivamente a los compuestos "A", -- "B" y "D"), a través de su comportamiento químico.

La confirmación de la estructura de "C" se realizó mediante su síntesis⁽³⁾.

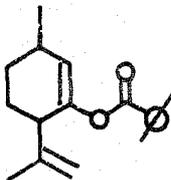
TABLA 1

Constantes Físicas

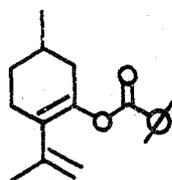
Estructuras asignadas per:

y
Fórmula CondensadaDr. P. Crabbé⁽¹⁾D. Salgado^(2a)

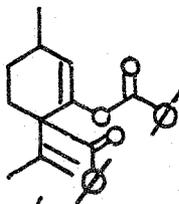
p. eb. 0.2 mm. = 85-87°C

 $C_{17}H_{20}O_2$ 

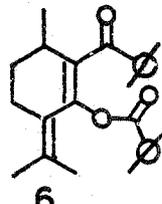
3



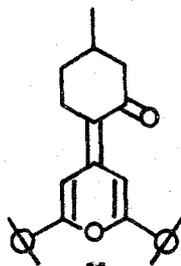
5

p. f. = 108°C⁽¹⁾; 110-111°C⁽²⁾ $C_{24}H_{24}O_3$ 

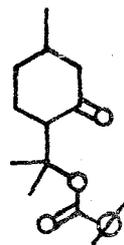
4



6

p. f. = 164-165°C⁽¹⁾167-168°C⁽²⁾ $C_{24}H_{22}O_2$ 

7

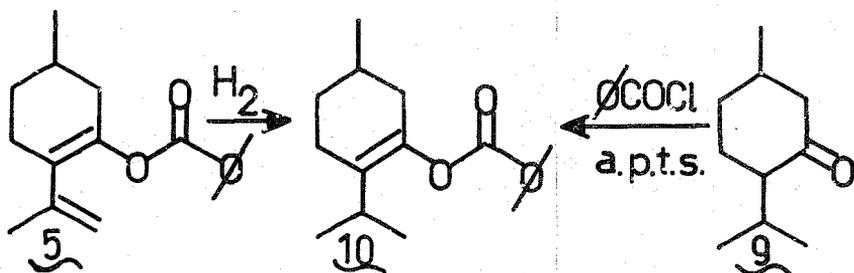
p. eb. 0.2 mm. = 57-59°C⁽²⁾

8

DISCUSION

Bajo las condiciones descritas anteriormente ^{(1), (2a)}, se repitió la reacción de la d-pulegona con cloruro de benzoile en presencia de teramilato de sodio, obteniendo los productos "A", "B", "C" y "D".

La estructura del producto "A" (5) se confirmó por correlación con el benzeato de enol de la mentena (10) (esquema 2).



esquema 2

El producto 10 obtenido al tratar la d-mentena (9) con cloruro de benzoile en presencia de ácido p-toluensulfónico, fué idéntico al obtenido por hidrogenación de 5⁽¹⁾.

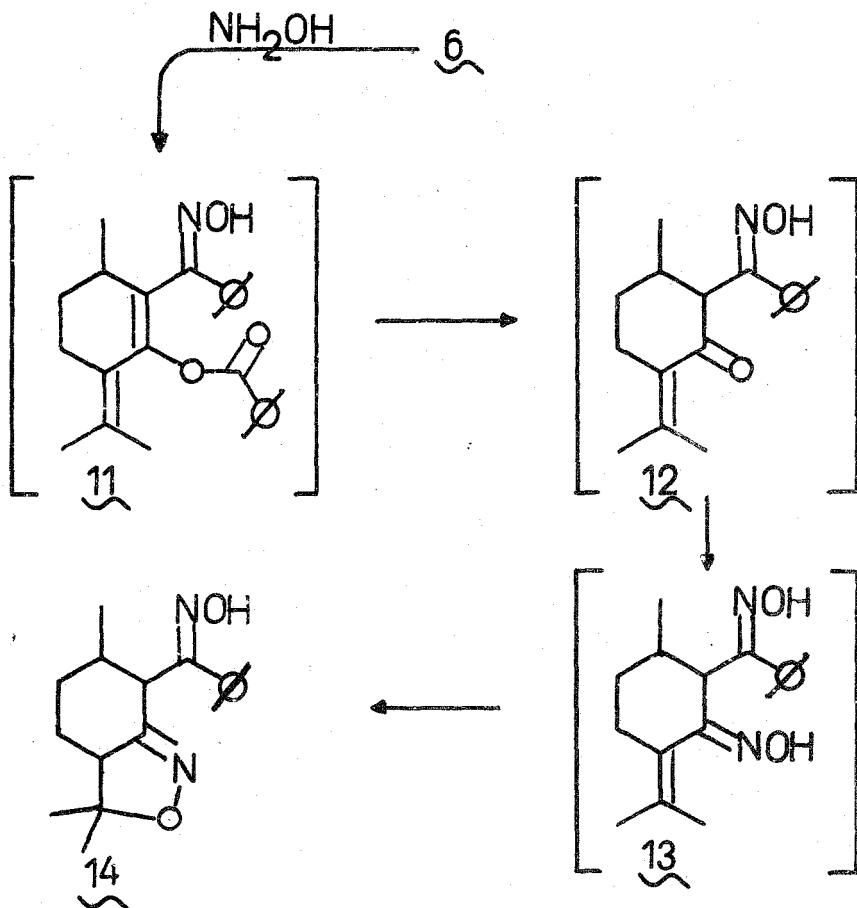
Siendo el compuesto "B" (6) un benzeato de enol de una β -dicetona, se intentó hidrolizarlo para obtener la β -dicetona libre; no obstante, en ningún caso se logró aislar dicho compuesto, aún cuando se emplearon diversas condiciones alcalinas de reacción (de las cuales las más representativas se encuentran en la parte experimental), pues en algunos casos se recuperó la materia prima y en otros se hidrolizó hasta la d-pulegona.

Por otra parte, se intentó hacer la oxima de 6, tratando éste compuesto con acetato de hidroxilamina, pero lo que se obtuvo fué un sólido ligeramente amarillo de p.f. = 313-315°C cuyo análisis elemental coincidió para un compuesto de fórmula $C_{17}H_{22}O_2N_2$. Inicialmente se pensó que se había obtenido la dioxima 13, sin embargo en el espectro de R.M.N. solamente había una señal con integración para un protón en la región de \overline{OH} de oximas (9-13 p.p.m.); además las señales de los metilos "gem" en C_8 que originalmente (en 6) se encontraban en 1.73 (C_9) y 1.76 p.p.m. (C_{10}) se habían desplazado en éste nuevo compuesto a 1.5 y 1.65 p.p.m.

Un análisis cuidadoso del espectro de R.M.N. nos condujo a la estructura 14 como la más probable. La formación de éste producto se explicaría de la manera siguiente: una vez formada la monoxima 11, se hidroliza a la cetona 12, la cual reacciona con otra molécula de hidroxilamina proporcionando 13 y finalmente por ciclización en C_8 , se forma la isoxazolina 14 (esquema 3). Existen antecedentes⁽⁴⁾ de ciclizaciones como la que se propone (esquema 4) para la formación de 14.

Debido a que el espectro de masas del compuesto "D" (8) no presenta el ión molecular^(2a), se pensó inicialmente que por ser muy inestable fácilmente se fragmentaba (como se puede ver en el esquema 5), al recibir el haz de electrones.

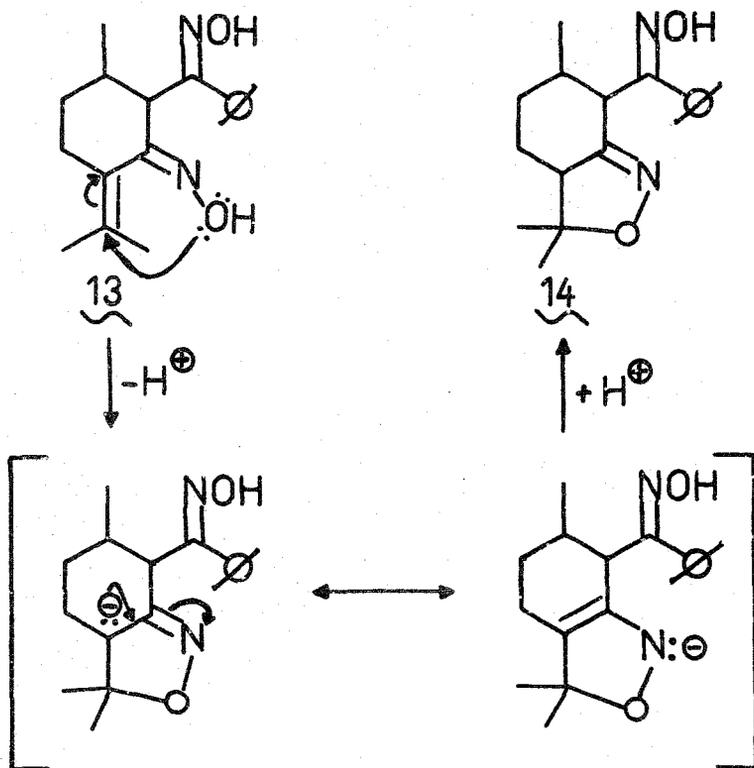
Para aclarar éste punto se intentó sintetizar 8 por una adición de Michael del ión benzoato sobre la pulegona (esquema 6). Sin embargo todos los intentos fueron estériles, pues cuando se usaban condiciones alcalinas suaves se recuperaba la pulegona, mientras —



esquema 3

que bajo condiciones más drásticas se polimerizaba.

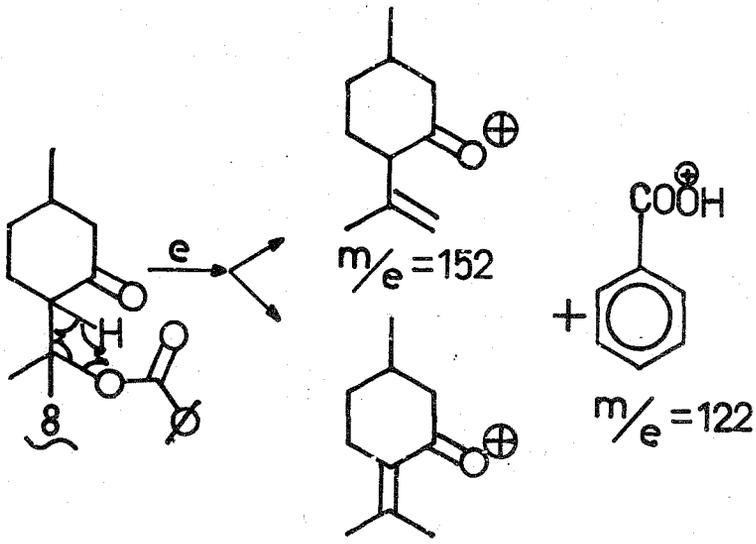
Puesto que el análisis elemental de "D" no estuvo de acuerdo para la fórmula condensada $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$, se pensó que ésta fracción no estaba lo suficientemente pura, por lo que simultáneamente al intento de adición de Michael, se efectuaron pruebas en cromatografía de gases para tratar de efectuar una separación más precisa. Los resul



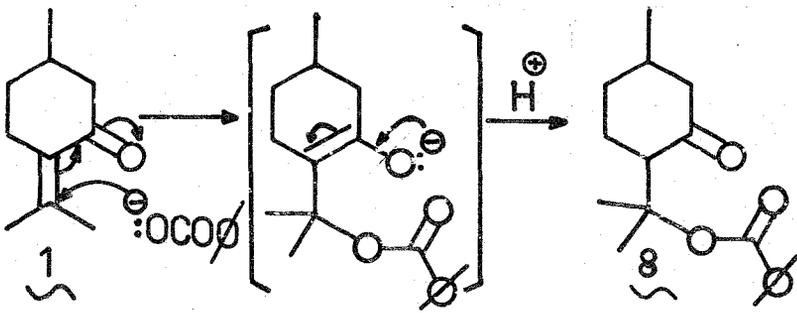
esquema 4

tados fueron positivos⁽⁵⁾, pues se encontraron las condiciones adecuadas de separación obteniéndose dos productos los cuales resultaron ser d-pulegona (1) recuperada y benzoato de terpentilo (15).

La pulegona se identificó por comparación directa de los espectros de R.M.N., U.V. e I.R., y el benzoato de terpentilo se identificó por comparación de los espectros de R.M.N. e I.R. con los de u

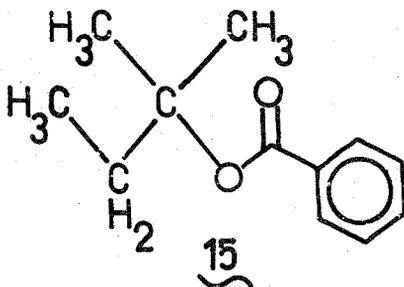


esquema 5



esquema 6

na muestra preparada por nosotros mediante una transesterificación del benzoato de metilo con teramilato de sodio (ésta técnica fué -- descrita por I. Ahmad Zaki⁽⁶⁾). El espectro de I.R. del benzoato de terpentilo presentó las bandas a 3045 (C-H aromático), 2960 (C-H alifático), 1725 (C=O, del éster), 1610 y 1590 (C=C aromático) que -- concordaron perfectamente con la estructura del benzoato de terpen- tilo (15).



La R.M.N. de éste compuesto es característica: en 0.96 p.p.m., un triplete (3H) correspondiente al metilo unido a metileno; en --- 1.53 un singulete (6H) que pertenece a los metilos unidos a un car- bón totalmente substituido; en 1.89 un cuadruplete del metileno a -- metilo y a carbón tetrasubstituido; y en 7.35 y 7.90 multipletes -- (3 y 2H) debidos a los 5 hidrógenos aromáticos.

De éste modo se determinaron las estructuras 1 y 15 de los com- ponentes de la mezcla, que en un principio se suponía ser un solo -- producto, 8 .

RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

- 1.- Se confirmó la estructura del benzoato de enol de la pulegona por correlación con el benzoato de enol de la d-mentona.
- 2.- Se establecieron bases adicionales para asegurar que la estructura 6 corresponde al compuesto "B". Además se obtuvo un nuevo compuesto derivado de 6 al que se le asignó la estructura 14, en base a sus constantes espectroscópicas y su análisis elemental.
- 3.- Se aclaró un punto muy importante: el producto "D" no era una substancia pura como inicialmente se pensaba, sino una mezcla de benzoato de teramilo (cuyos datos espectroscópicos se informan aquí) y d-pulegona recuperada.

PARTE EXPERIMENTAL

REACCION DE d-MENTONA CON CLORURO DE BENZOILO (OBTENCION DE 10).

50 mg. de ácido p-toluensulfónico se disolvieron en 40 ml. de benceno anhidro y se refluaron en un matr az esférico de 100 ml. equipado con una trampa de Stark. Después de una hora se dejó enfriar la mezcla de reaccion y se vertió 1.54 g. (10 mM) de d-mentona disueltos en 2.8 g. (20 mM) y 10 ml. de benceno anhidro. Esta mezcla se calentó a reflujo por 22 horas; a continuación se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con éter, se lavó con solución de sosa al 10%, después con agua, luego se secó con sulfato de sodio anhidro y el producto obtenido después de evaporar el disolvente, se cromatografió en una columna empacada con óxido de aluminio neutro de grado de actividad 1. Eluyendo con hexano se obtuvo un líquido denso que se destiló: p.eb. 0.26 mm. = 89 C

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

U.V. (MeOH): $\lambda_{\max.} = 231 \text{ nm.} ; \log \epsilon = 4.14$
270 nm. ; $\log \epsilon = 3.60$

I.R. (KFr): $\nu_{\max.} = 3050 \text{ (d), } 2950 \text{ (i), } 2915 \text{ (i), } 2860 \text{ (m),}$
1720 (i), 1680 (d), 1590 (m), 1445 (i),
1265 (i), 1170 (i) y 710 (i) cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4): $\delta = 0.92 \text{ (doblete; 9H); } 1.8 \text{ (señal compleja y}$
ancha; 8H); 7.45 y 8.05 p.p.m. (multipletes; 3 y 2H).

Todos éstos datos estuvieron de acuerdo con la estructura propuesta 10.

INTENTOS DE HIDROLISIS DEL BENZOATO DE ENOL 6.

(a) Tratamiento de 6 con bicarbonato de sodio en etanol a temperatura ambiente por 150 horas, no produjo cambio, se recuperó la materia prima.

(b) 0.5 g. de 6 disueltos en 5 ml. de metanol se adicionaron a una solución de 1 g. de carbonato de sodio en 40 ml. de agua-etanol (1:1) y se calentó a reflujo por 3 horas. Después de trabajar la mezcla de reacción se aislaron 284 mg. (80%) de d-pulegona identificada por sus datos espectroscópicos.

(c) Empleando la misma técnica que en la parte (b), se trató 6 con bicarbonato de sodio al 15% obteniéndose una vez más, d-pulegona como producto de hidrólisis total.

REACCION DEL BENZOATO DE ENOL 6 CON ACETATO DE HIDROXILAMINA (OBTENCIÓN DE 14).

1 g. de acetato de sodio y 0.944 g. de clorhidrato de hidroxilamina se disolvieron en 20 ml. de etanol y se calentó a ebullición, se enfrió y el cloruro de sodio formado se eliminó por filtración; el filtrado se mezcló con una solución de 1 g. de 6 en 25 ml. de etanol y se calentó a reflujo por 70 horas. La solución se concentró a la mitad de su volumen y se vertió en una mezcla de 50 g. de hielo-agua, precipitando un sólido ligeramente amarillo que se separó por filtración, se secó y pesó 420 mg. (54%). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de etanol dando un p.f. = 313-315°C. --
Sus constantes físicas concordaron con la estructura propuesta 14 :
(α)_D = +143°

U.V. (MeOH): $\lambda_{\text{max.}} = 282 \text{ nm. (log } \epsilon = 3.82).$

I.R. (KBr) $\nu_{\text{max.}} = 3500 \text{ (a), 1580 (m), 960 (m), 800 (m),}$
 $750 \text{ (m) y } 700 \text{ (i) cm}^{-1}.$

R.M.N. (DMSO-6D): $\delta = 1.0 \text{ (doblete } J = 7 \text{ Hz.; } 3\text{H}); 1.2 \text{ (señal an-}$
 $\text{cha; } 2\text{H}); 1.5 \text{ (singulete; } 3\text{H}); 2.0 \text{ (señal}$
 $\text{ancha; } 3\text{H}); 3.4 \text{ } 5 \text{ (señal ancha; } 1\text{H}); 3.6 -$
 $\text{(señal ancha; } 1\text{H); } 7.25 \text{ y } 7.9 \text{ (multipletes;}$
 $5\text{H); } 10.9 \text{ p.p.m. (singulete; } 1\text{H).}$

MASAS: $m/e = 286 \text{ (M}^+) \text{ y } 285 \text{ (M}^+ - \text{H}).$

ANALISIS ELEMENTAL:	% C	% H	% N
ENCONTRADO :	71.1	7.6	9.6
CALCULADO :	71.3	7.75	9.8

$C_{17}H_{22}O_2N_2$

INTENTOS DE ADICION DE MICHAEL DEL ANION BENZOATO SOBRE LA d-PULEGONA.

(a) A una solución de 5.15 g. de d-pulegona disueltos en 100 ml. - de etanol, se agragaron 50 ml. de una solución de hidróxido de pota sio al 20% en etanol-agua (1:1) y 7.5 g. de ácido benzoico. La mez- cla se calentó a reflujo por 21 horas, se enfrió y se trabajó usual mente recuperando casi el 50% de la pulegona y el resto se polimeri zó dando una pasta intratable.

(b) Empleando la misma técnica que en la parte (a), se trató la pu legona con hidróxido de sodio en metanol.

(c) 1.44 g. de benzoato de sodio se mezclaron con 20 ml. de D.M.S. O. ; la mezcla se calentó a 50°C y así se mantuvo con agitación du- rante 24 horas. Por cromatografía en placa fina se observó que la - materia prima no sufrió cambio y se recuperó casi cuantitativamente.

OBTENCION DE BENZOATO DE TERAMILO⁽⁶⁾.

En un matr az de 1000 ml. equipado con una "Y" (en la cual se colocó un refrigerante con un tubo desecador y un embudo de adición de 250 ml.), se colocaron 250 g. de terpentanol (destilado de sodio), se adicionaron 17 g. de sodio en pequeños trozos y con agitación se dejó gotear una mezcla de 100 g. de benzoato de metilo recién destilado y 130 g. de terpentanol a una velocidad tal que la adición se efectuó en una hora; a continuación se calentó a reflujo por 1.5 horas, se dejó enfriar y se adicionaron 100 ml. de éter y 400 ml. de agua, se agitó todo en un embudo de separación y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 300 ml. de agua saturada de sal y acidulada con HCl; luego se lavó con solución saturada de sal hasta pH neutro. La fase acuosa original de la mezcla de reacción se lavó dos veces con porciones de 150 ml. de éter las cuales se reunieron con la fase et rea original después de darle el mismo tratamiento que a ésta.

Los extractos et reos reunidos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por destilación usando una columna Vigreux y luego se destiló el producto (después de destilar el alcohol teram lico y el benzoato de metilo recuperados) :

p.eb. 22 mm. = 120-130 C (en la literatura⁽⁶⁾ = 127-128 C/22 mm.).

El producto se redestil : p.eb. 1 mm. = 68-71 C.

Los datos espectroscópicos estuvieron de acuerdo para la estructura del benzoato de teramilo ⁽¹⁵⁾ y son los siguientes:

U.V. (EtOH): $\lambda_{\max.} = 229 \text{ nm.}; 273 \text{ nm.}$

I.R. (KBr): $\Delta_{\max.} = 3045 \text{ (d)}, 2960 \text{ (m)}, 2920 \text{ (m)}, 2870 \text{ (d)},$

1725 (i), 1610 (d), 1590 (d), 1460 (m),
 1280 (i), 1240 (d), 1115 (i) y 710 (i)
 cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4):

δ = 0.96 (triplete, $J= 7 \text{ Hz.}$; 3H); 1.53 (sin-
 gulete; 6H); 1.89 (cuadruplete, $J= 7 \text{ Hz.}$;
 2H); 7.35 y 7.90 p.p.m. (multipletes; 3 y
 2H).

MASAS:

$m/e = 177$: $M^+ - (\text{CH}_3)$
 163 : $M^+ - (\text{CH}_2 - \text{CH}_3)$
 70 : pico base.

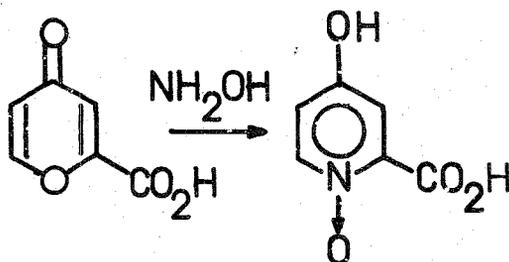
BIBLIOGRAFIA.

- (1) P. Crabbé, Tesis Doctoral, Universidad de París, Nov. 1954.
- (2) a).--D. Salgado, Tesis Profesional, Universidad Nacional Autónoma de México, 1969.
b).--P. Crabbé, E. Díaz, J. Haro, G. Pérez, D. Salgado y E. Santos, J. Chem. Soc., Perkin Transactions I, 46 (1972).
- (3) a).--Jorge A. Haro C., Tesis Profesional, Universidad Nacional Autónoma de México, 1970.
b).--P. Crabbé, E. Díaz, J. Haro, G. Pérez, D. Salgado Y E. Santos, Tetrahedron Letters, 5069, (1970).
- (4) a).--A. H. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 53, 1133 (1931).
b).--S. Kaufmann, L. Tokes, J. W. Murphy y P. Crabbé, J. Org. -- Chem., 34, 1618 (1969).
c).--K. Kotera, Y. Takano, A. Matsuura y K. Kitahonoki, Tetrahedron, 26, 539 (1970).
- (5) Mi agradecimiento al Q. B. Esquivel por la separación de - éstos productos mediante la cromatografía de gases.
- (6) I. A. Zaki, J. Chem. Soc., 983 (1928).

PARTE II .- CONTRIBUCION A LOS TEMAS: "UNA NUEVA SINTESIS DE N-OXI-
DOS DE PIRIDINAS E ISOXAZOLINAS" Y "SINTESIS DE N-OXI-
DOS DE PIRIDINAS E ISOXAZOLINAS A PARTIR DE CETONILIDEN
PIRANOS".

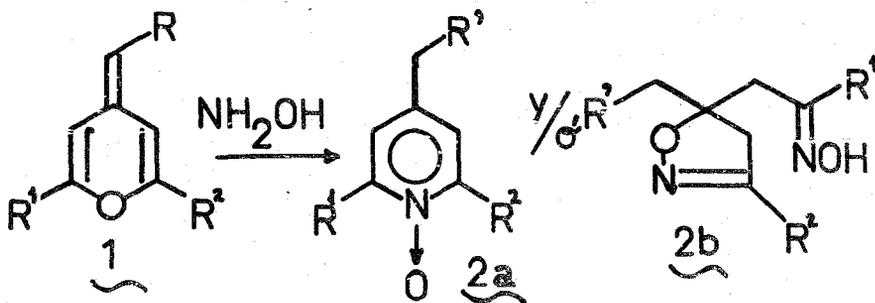
INTRODUCCION.

El tratamiento de γ -pironas con hidroxilamina para la obtención de N-óxidos de 4-hidroxipiridinas, es conocida desde 1884⁽¹⁾, y es debido a Ost, quien al tratar el ácido cumánico con hidroxilamina aisló el ácido 4-hidroxi-2-picolínico:



Posteriormente se efectuó el mismo tipo de reacción sobre otras γ -pironas obteniendo los correspondientes N-óxidos⁽²⁾.

En 1971 C. Rius^(3a) describió la reacción de γ -metilpiranos con hidroxilamina para dar mezclas de N-óxidos de piridinas y/o isoxazolininas:



Si en 1 R = cetona, en 2a y 2b R^3 = oxima

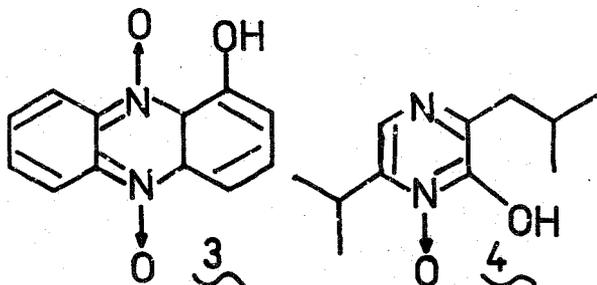
Si en 1 R = éster, en 2a y 2b R^3 = éster.

Como la proporción de éstos productos en la mezcla de reacción fué variable para los compuestos estudiados, pareció de interés completar éste trabajo estudiando la misma reacción para nuevos sub-tratos con substituyentes apropiados. Los resultados obtenidos de - éste estudio son los que se presentan a continuación.

ANTECEDENTES.

(a) N-OXIDOS DE AMINAS AROMATICAS.

El primer N-óxido de amina aromática encontrado en la naturaleza, fué la yodidina (3), aislada como un aólido violeta cristalino del *Chromobacterium iodinum* en 1938 por Davies (4); pero fueron Cle-mo y colaboradores (5), quienes le asignaron la estructura 3.



La importancia de éstos compuestos, radica en las diversas aplicaciones farmacológicas debidas a las diferentes propiedades biológicas que poseen.

Así, la yodidina presenta una fuerte actividad antibacterial (4) similar a la de una serie de compuestos derivados de N-óxidos de piridinas γ -sustituídas y de quinolinas (6). El ácido aspergílico (4) es un potente antibiótico con marcada acción bacteriostática (7), y aún cuando no se usa directamente para fines terapéuticos por su excesiva toxicidad, ha servido como modelo en la síntesis de compuestos antibacterianos (8). En el N-óxido de la 4-nitroquinolina y derivados se han encontrado otras actividades más, como antifungal (9).

mutagénica⁽¹⁰⁾ y anticancerígena⁽¹¹⁾.

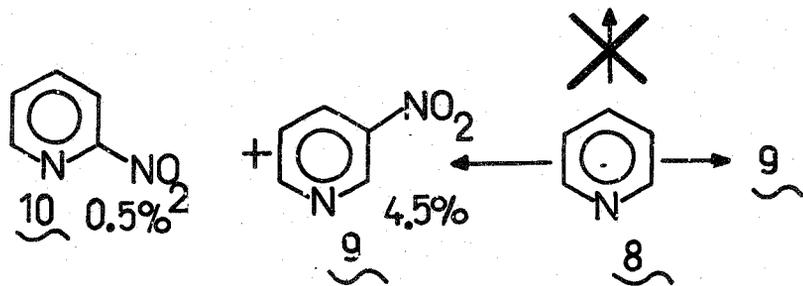
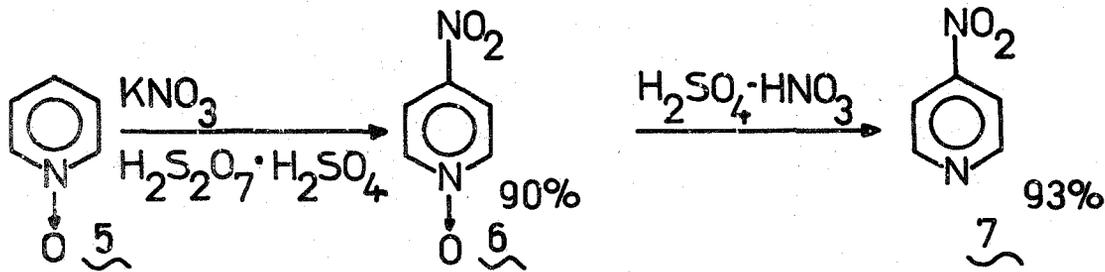
En la agricultura se han llegado a usar algunos N-óxidos de piridinas como pesticidas y fungicidas^(12a).

Químicamente, la importancia de los N-óxidos de piridinas y de quinolinas, proviene de la gran reactividad de las posiciones α y γ hacia reactivos tanto nucleofílicos como electrofílicos, en comparación con las piridinas y quinolinas respectivas. Un buen ejemplo es la nitración del N-óxido de la piridina (5), en la que se obtiene el derivado nitrado preferentemente en la posición 4 (6) con buen rendimiento^{(12b), (13)} (esquema 1), mientras que la nitración de la piridina conduce a la 3-nitropiridina (9) en rendimiento bajo — (4.5%) y en condiciones drásticas⁽¹⁴⁾.

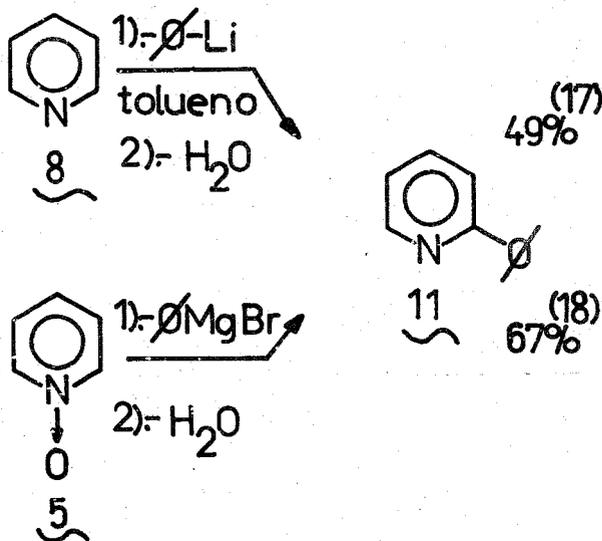
Posteriormente el N-óxido de piridina ya sustituido en la posición 4, puede desoxigenarse dando la piridina γ -sustituida⁽¹⁵⁾ con buenos rendimientos y por diversos métodos^(12c). Por lo tanto, para obtener las piridinas α - y principalmente las γ -sustituidas, se pueden usar como intermediarios los N-óxidos sobre los cuales se efectúa la sustitución electrofílica seguida de desoxigenación.

Respecto a la reactividad de los N-óxidos de piridinas comparada con la de las correspondientes piridinas⁽¹⁶⁾ frente a nucleófilos, ya no existe gran diferencia en lo que se refiere a rendimientos, — aunque siguen siendo superiores en el primer caso como se muestra — en el esquema 2.

La mayor reactividad de los N-óxidos de piridinas, comparada — con la reactividad de las correspondientes piridinas, frente a reac-



esquema 1



esquema 2

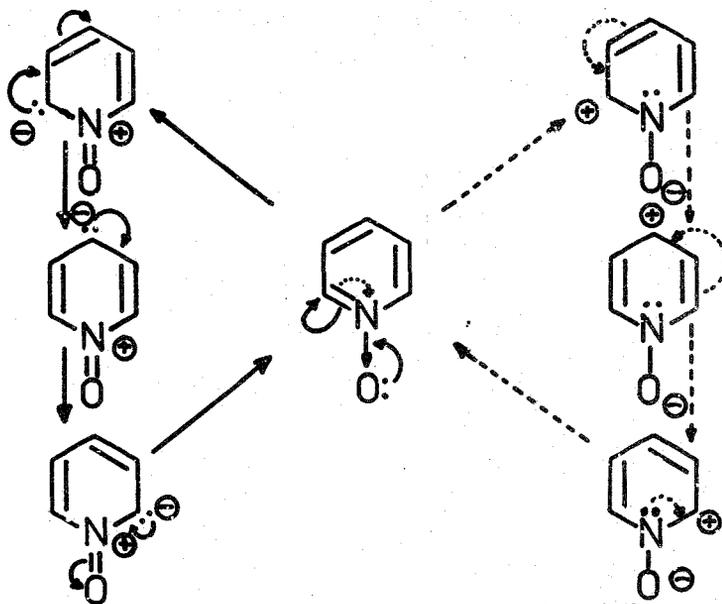
tivos tanto electrofílicos como nucleofílicos, se puede explicar — por las formas resonantes mostradas en el esquema 3.

Los N-óxidos de piridinas y en general, de aminas aromáticas, presentan además, una serie de reacciones^(12d) debidas a la presencia del átomo de oxígeno unido al heteroátomo de la amina aromática, que son de gran interés en síntesis orgánicas.

La preparación de N-óxidos de aminas aromáticas, se puede llevar a cabo mediante dos técnicas generales^(12e):

- 1.- Oxidación directa del átomo de nitrógeno de la amina.
- 2.- Ciclización.

En el primer caso se han usado una variedad extensa de condi-



esquema 3

ciones, pero comúnmente el oxidante es un ácido percarboxílico o —
 bién peróxido de hidrógeno.

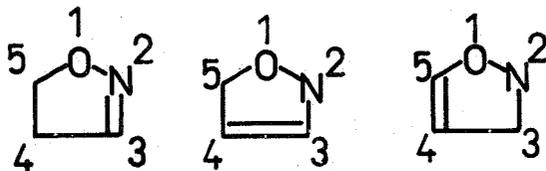
El método de ciclización se puede efectuar de tres maneras:

- 1).- Con hidroxilamina sobre una variedad de compuestos como γ -pi-
 ranos, dialdehidos, etc.^(12e).
- 2).- Ciclización de grupos nitro^(12e).
- 3).- Ciclización de nitronas^(12e).

Un estudio muy completo de N-óxidos de aminas aromáticas fué —
 hecho por E. Ochiai⁽¹²⁾.

(b) ISOXAZOLINAS.

De los tres tipos de isoxazolininas posibles (figura 1), el más estudiado ha sido el que tiene la doble ligadura en la posición 2-3 (2-isoxazolininas).



2-, 3- y 4-Isioxazolininas.

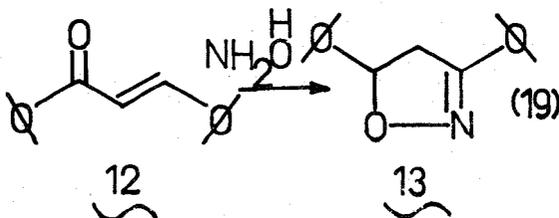
figura 1.

Este tipo de compuestos se conoce desde 1895 cuando el primero en su serie, la 3,5-difenil-2-isioxazolinina⁽¹⁹⁾(13) obtenida en la -- reacción de la β -cloro- β -fenilpropiofenona con hidroxilamina.

Básicamente son tres los métodos usados para la preparación de isioxazolininas:

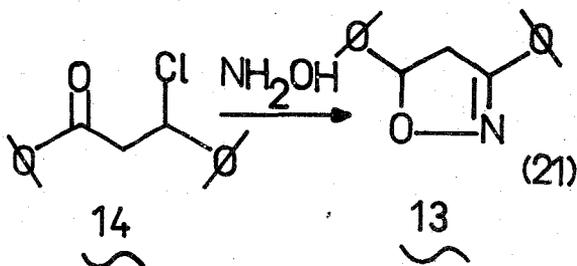
1.- Cicloadición 1-3 de hidroxilamina sobre:

(a) Cetonas α - β insaturadas; por ejemplo la bencilidenacetofenona (12):

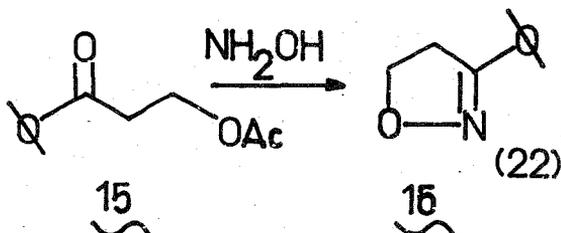


El mecanismo de ésta reacción se elucidó por Barnes y colaboradores (20).

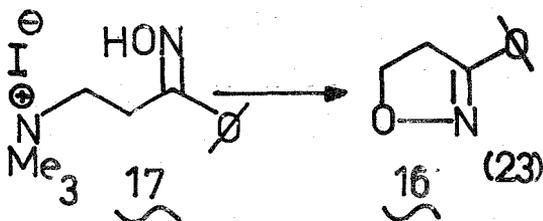
(b) β -halocetonas; por ejemplo la β -cloro- β -fenilpropiofenona - (14):



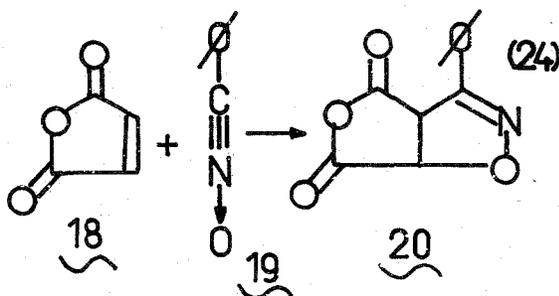
(c) β -acetoxicetonas; por ejemplo la β -acetoxipropiofenona (15):



2.- Ciclización de oximas de cetonas con un grupo trimetilamonio en la posición β :



3.- Cicloadición de óxidos de nitrilo a alquenos:



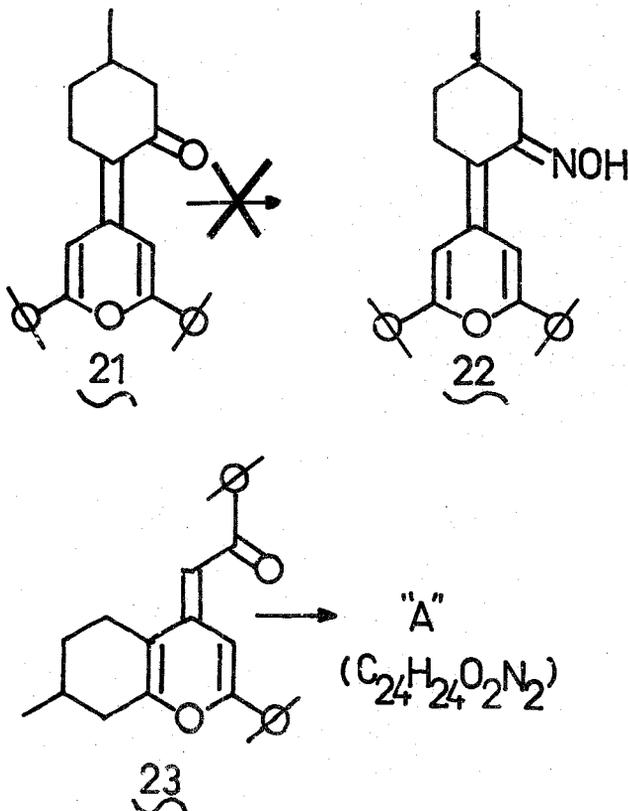
El anillo de las isoxazolininas es relativamente estable frente a ácidos, bases y una serie de reactivos (por ejemplo Grignard⁽²⁵⁾), pero en presencia de hidruros como el de aluminio y litio, sufre ruptura de la ligadura C-N abriéndose el anillo para dar aminoalcoholes⁽²⁶⁾.

Un estudio más detallado sobre la química de las isoxazolininas, lo han hecho Elderfield⁽²⁷⁾ y Wiley⁽²⁸⁾.

Por otra parte se han efectuado estudios espectroscópicos con evidencias positivas para la asignación de la estructura anular de las isoxazolininas.^{(20),(29)}

DISCUSION.

La primera reacción de un γ -pirano con hidroxilamina, fué efectuada por D. Salgado⁽³¹⁾ sobre lo que él suponía que era el pirano 21 (y que en realidad era el tetrahidrocromeno 23⁽³⁰⁾) esperando obtener la oxima 22 (esquema 4). Sin embargo, lo que obtuvo fué un sólido blanco "A" de p.f. = 217-218°C y cuyo análisis no coincidió con el calculado para la oxima 22, pero sí para un compuesto de fórmula $C_{24}H_{24}O_2N_2$ y cuya estructura quedó sin elucidar.



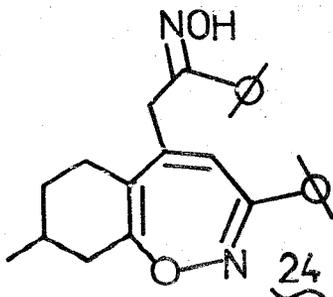
esquema 4

El presente trabajo se inició repitiendo la reacción mencionada anteriormente, con el propósito de clarificar la estructura del compuesto "A".

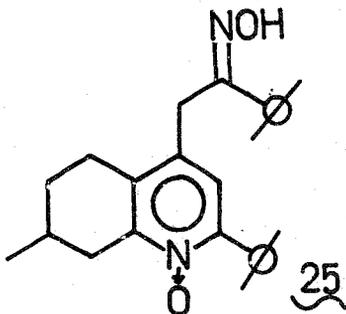
De tal modo, se repitió la reacción del tetrahidrocromeno 23 con hidroxilamina aislando el mismo producto blanco cuyo punto de fusión llegó a ser de 220-222°C; su análisis elemental coincidió para la fórmula condensada de "A" informada anteriormente⁽³¹⁾ y el peso molecular se confirmó por espectrometría de masas. Sus constantes espectroscópicas coincidieron con los datos encontrados por D. Salgado⁽³¹⁾.

Por un análisis de los datos encontrados, principalmente en R.M.N.⁽³⁶⁾ se pensó inicialmente en la posibilidad de la estructura 24 para el compuesto "A", pudiéndose explicar su formación mecanísticamente en forma aceptable⁽³⁾.

Sin embargo, al revisar la literatura en busca de antecedentes, no se encontró ninguna reacción similar en la obtención de 1,2-oxazepinas, y en cambio si se halló que las γ -pironas con hidroxilamina, producen generalmente N-óxidos de piridinas^{(1),(2)}.

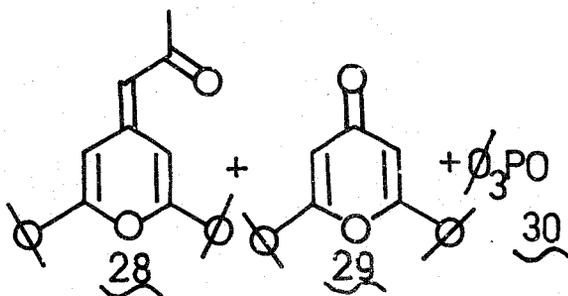
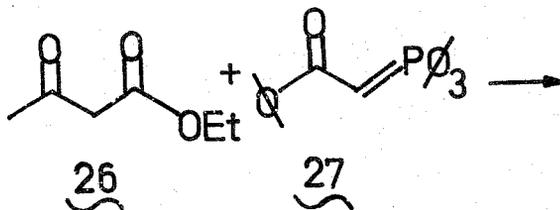


Con similitud a éste último tipo de reacciones, se pensó que los γ -piranos podrían generar N-óxidos de piridinas γ -sustituidas al reaccionar con hidroxilamina, de modo que se aplicó el mecanismo de reacción de las γ -pironas con hidroxilamina^(2g) al cromo-no 23⁽³⁾ y se observó que el producto que debía formarse era el N-óxido 25.



Por tal motivo se volvieron a estudiar los datos espectroscópicos⁽³⁶⁾ del producto "A", pero ahora comparativamente con los ya establecidos para N-óxidos^(12f) y se encontró que estaban de acuerdo para la estructura 25.

Una vez establecida dicha estructura (25) como la más probable para el compuesto "A", interesaba saber que tan general era ésta -- nueva reacción de γ -piranos con hidroxilamina para la obtención de N-óxidos de piridinas γ -sustituidas. Para tal efecto se sintetizó el 2,6-difenil-4-acetonilidenpirano (28) a partir de acetoacetato de etilo (26) y trifenilfosfinbenzoilmetileno (27)⁽³²⁾, siguiendo la técnica descrita por H. Strzelecka y M. Simalty-Siemiatycki⁽³³⁾ por medio de la cual obtuvieron la γ -pirona 29 además del pirano 28 y óxido de trifenilfosfina (30).

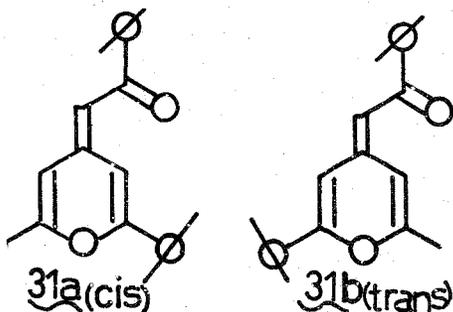


esquema 5

Al repetir ésta reacción, se aisló además de los productos anteriormente mencionados (esquema 5), la mezcla de isómeros cis y trans del 2-fenil-6-metil-4-acetonilidenpirano (31a y b). Esta mezcla se intentó separar por cromatografía en capa delgada, pero no se tuvo éxito, ya que aún cuando se probaron diferentes mezclas de disolventes para eluir, en ningún caso se lograron separar los isómeros.

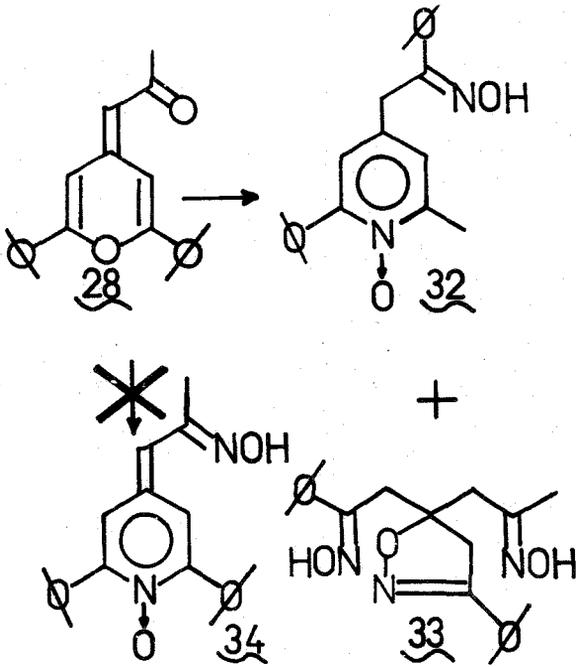
La obtención de 31b en la reacción de 26 con 27, ya se había previsto anteriormente (^{30a}) y en el presente trabajo se confirmó.

Una vez obtenido el γ -pirano 28, se trató con hidroxilamina.

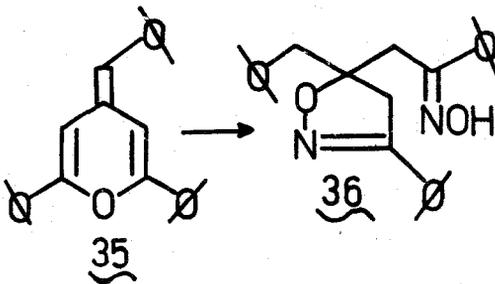


De ésta reacción se esperaba teóricamente la formación de dos N-óxidos isoméricos (32 y 34) además de la isoxazolina 33, sin embargo - se obtuvo prácticamente una mezcla de dos productos que se separaron por cromatografía en placa delgada; el más polar (p.f. = 118-121°C) resultó ser el N-óxido 32 (esquema 6) identificado por sus datos espectroscópicos, análisis elemental y espectro de masas (ver parte experimental). El otro producto de la reacción fué la isoxazolina 33; dicha estructura fué asignada en base principalmente a su espectro de R.M.N. el cual presenta la señal del metilo en 2.36 p.p.m. (δ), posición que se atribuye a la de un metilo en el anillo aromático del N-óxido de piridina.

El segundo, el menos polar, se cristalizó como un sólido blanco de p.f. = 80-84°C y cuyas constantes espectroscópicas concuerdan con la estructura 33 asignada en base a: (a) los antecedentes de reacciones de cromonas (34) o γ -pironas (35) con hidroxilamina en las que se producen isoxazoles; (b) una reacción análoga (35 \rightarrow 36) en la que se obtuvo la isoxazolina 36 cuya estructura se determinó mediante un minucioso estudio de R.M.N. ⁽³⁾

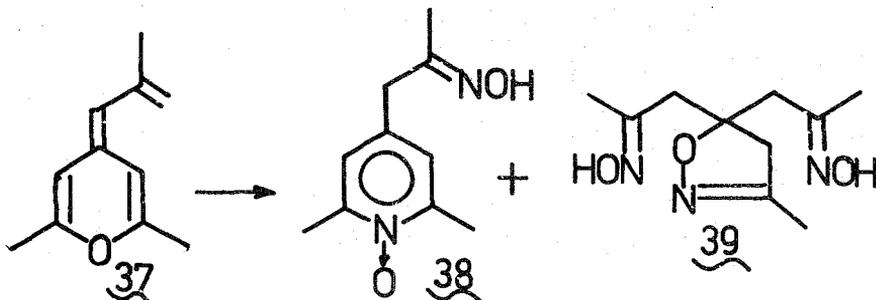


esquema 6.



De éste modo se encontró que existe una formación competitiva de N-óxidos de piridinas γ -sustituidas e isoxazolininas en la reacción de γ -piranos con hidroxilamina. Además se comprobó que el anillo ciclohexénico fusionado al anillo piránico (en 23), no es un requisito indispensable para la formación de N-óxidos de piridinas.

Para continuar el intento de generalizar la reacción en estudio, se usó una γ -pirona simétrica para evitar la complejidad en la mezcla de productos, así se trató el 2,6-dimetil-4-acetonilidenpirano (37) con hidroxilamina, con el objeto de ver cómo afectaba el hecho de que los sustituyentes en las posiciones 2 y 6 fuesen grupos alquilo en lugar de arilos.

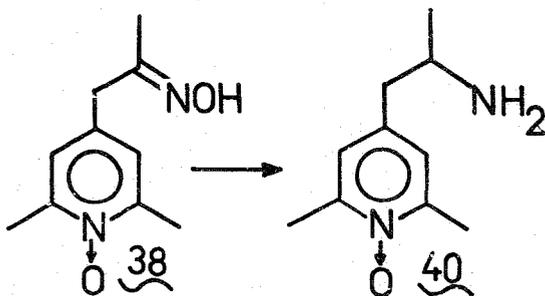


En éste caso se obtuvieron también dos productos que al separarlos por cromatografía en placa delgada se identificaron como el N-óxido 38 (p.f. = 159-161°C; sustancia más polar) y la isoxazolinina 39 (p.f. = 154-155°C; sustancia menos polar). Los datos espectroscópicos y análisis elemental de éstos compuestos, estuvieron de acuerdo con las estructuras postuladas.

Con ésto se demostró que los grupos arilo en las posiciones 2

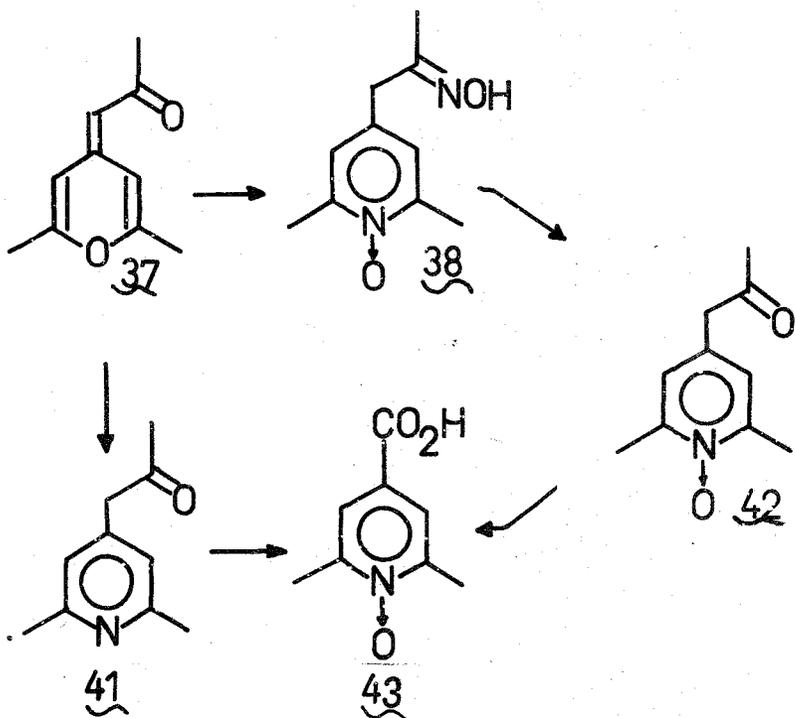
y 6 tampoco son requisito indispensable en la formación de N-óxidos de piridinas γ -sustituidas a partir de γ -piranos.

Para ayudar a establecer químicamente la estructura del N-óxido 38 (y de ahí los demás N-óxidos formados análogamente), se intentó hacer una reacción de desoxigenación característica del grupo N-óxido mediante una hidrogenación^(12g), pero los resultados fueron diferentes de lo que se esperaba, pues únicamente se logró la reducción de la oxima (esquema 7), obteniéndose la amina 40 que se caracterizó principalmente por su espectro de R.M.N. y espectro de masas. Se observó que el grupo N-óxido se conservó mediante las bandas características en I.R.^(12f)



esquema 7.

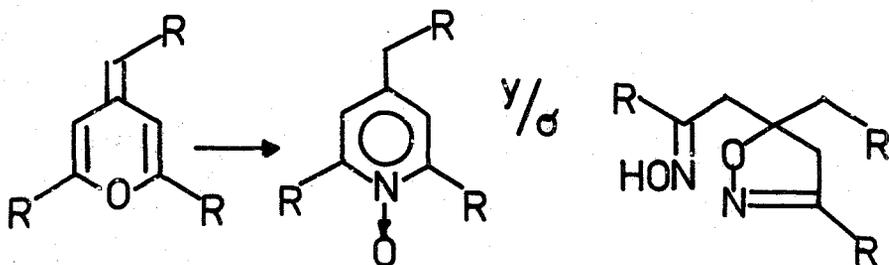
No se siguieron efectuando más intentos para desoxigenar 38 debido a que simultáneamente a éste trabajo, Carlos Rius⁽³⁾ encontró un camino exitoso para demostrar la estructura del N-óxido 38 por correlación química (esquema 8).



esquema 8.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

1.- Se presenta la contribución a una nueva reacción: obtención de N-óxidos de piridinas γ -sustituidas así como de isoxazolininas, a partir de γ -piranos:



2.- Se estudió la influencia de algunos factores estructurales sobre la relación de productos (N-óxido : isoxazolinina).

3.- Se confirmó la formación de un cuarto producto (31b) previsto anteriormente⁽³⁰⁾ y se encontró un quinto producto (31a) en la reacción de trifenilfosfinbenzoilmetileno con acetoacetato de etilo, efectuada originalmente por H. Strzelecka y M. Simalty-Siemiatycki - quienes encontraron⁽³³⁾ únicamente tres productos: 28, 29 y 30 (esquema 5).

PARTE EXPERIMENTAL.

REACCION DE 4-BENZOILMETILEN-5,6,7,8-TETRAHIDRO-7-METIL-2-FENIL-4H-CROMENO (23) CON HIDROXILAMINA (OBTENCION DE 25).

250 mg. (0.73 milimoles) de 23, 662.5 mg. (9.5 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina y 3.5 ml. de piridina, se disolvieron en 7 ml. de etanol en un matr az esférico de 25 ml.; la mezcla se calentó a reflujo por una hora, y por placa se observó que la materia prima había desaparecido, entonces se evaporó el disolvente y parte de la piridina en rotavapor; luego se adicionó agua acidulada con acético con lo cual precipitó un sólido que se separó por filtración, se lavó a pH neutro, y se secó, obteniéndose 221 mg. (81%) del producto que se recristalizó de cloroformo-éter para dar un sólido blanco cristalino con p.f. = 220-222 C. Sus constantes espectroscópicas que est n de acuerdo con la estructura 25 son:

U.V. (MeOH): $\lambda_{\max.} = 214.5 \text{ nm. (log } \epsilon = 4.299)$
 $246 \text{ nm. (log } \epsilon = 4.53).$

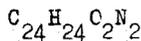
I.R. (KBr): $\nu_{\max.} = 3400-2500 \text{ (a), } 1610 \text{ (d), } 1575 \text{ (d), } 1545 \text{ (d)}$
 $1500 \text{ (d), } 1470 \text{ (m), } 1430 \text{ (m), } 1390 \text{ (m),}$
 $1270 \text{ (m), } 1225 \text{ (m), } 1145 \text{ (m), } 1070 \text{ (d),}$
 $1000 \text{ (d), } 965 \text{ (m), } 915 \text{ (d), } 835 \text{ (d),}$
 $760 \text{ (m), } 695 \text{ (m), } 650 \text{ (d), } 635 \text{ (d), } 515 \text{ (d)}$
 $\text{cm}^{-1}.$

R.M.N. (DMSO-d₆): $\delta = 1.08 \text{ (doblete } J = 6 \text{ Hz.; } 3\text{H); } 1.7 \text{ a } 3.6 \text{ (se}$
 $\text{ al compleja; } 7\text{H); } 4.08 \text{ (singulete; } 2\text{H);}$
 $6.84 \text{ (singulete; } 1\text{H); } 7.5 \text{ (señal compleja;}$

10 H); 11.6 (singlete; 1H intercambiable con agua deuterada) p.p.m.

$$(\alpha)_D = +51^\circ.$$

Análisis Elemental :	%C	%H	%O	%N
Calculado:	77.39	6.50	8.59	7.52
Encontrado:	77.23	6.46	----	7.43



Masas: m/e = 372 (M^+).

REACCION DE ACETOACETATO DE ETILO CON TRIFENILFOSFINBENZOILMETILENO (OBTENCION DE 28, 31a y 31b).

3 g. (0.0231 moles) de acetoacetato de etilo y 17 g. (0.0447 moles) de trifenilfosfinbenzoilmetileno disueltos en 300 ml. de p-xileno, se calentaron a reflujo por 9 horas bajo atmósfera de nitrógeno y en ausencia de luz. Al enfriar la mezcla de reacción, precipita el exceso de reactivo de Wittig el cual se separa por filtración. Del filtrado se elimina el disolvente por evaporación al vacío y el residuo se somete a purificación por cromatografía en columna empacada con florisil; las fracciones eluidas con hexano-benceno, se purificaron por cromatografía en placa delgada usando como eluyente benceno-acetato de etilo (3:1) con lo cual se separaron tres productos:

1) El menos polar (1.0 g. equivalente al 27% de rendimiento), identificado como el pirano 28, se recrystalizó de benceno-hexano y luego de éter para obtener la muestra analítica con p.f. = 111-112°C -- (110°C⁽³³⁾) con la que se obtuvieron sus constantes espectroscópi-

cas:

U.V. (MeOH): $\lambda_{\max.} = 218 \text{ nm.} (\log \epsilon = 4.2); 241 \text{ nm.} (\log \epsilon = 4.08)$
 $270 \text{ nm.} (\log \epsilon = 4.05); 307 \text{ nm.} (\log \epsilon = 4.24)$
 $387 \text{ nm.} (\log \epsilon = 4.41); 387 \text{ nm.} (\log \epsilon = 4.37).$

R.M.N. (CDCl₃): $\delta = 2.18$ (singulete; 3H); 5.68 (singulete; 1H)
 6.45 (doblete J= 2 Hz.; 1H); 7.45 y 7.8 (se
 ñales múltiples; 10H); 8.55 (doblete J= 2 -
 Hz.; 1H) p.p.m.

2) El compuesto de polaridad intermedia (933 mg. equivalentes al ---
 25%) resultó ser una mezcla 1:1 de los isómeros 31a y 31b como lo -
 demostraron sus datos espectroscópicos:

I.R. (KBr): $\nu_{\max.} = 3020$ (d), 2075 (d), 2890 (d), 1670 (i),
 1630 (m), 1580 (m), 1540 (i), 1500 (d),
 1460 (m), 1420 (m), 1360 (m), 1330 (d),
 1260 (m), 1175 (i), 1070 (m), 1015 (d),
 970 (m), 915 (i), 850 (m), 760 (m), 685 (m),
 620 (d), 580 (d), 525 (m) cm⁻¹.

R.M.N. CDCl₃): $\delta = 2.25$ y 2.28 (señales sencillas; 3H cada se-
 ñal); 6.0 (doblete J= 2 Hz.; 1H); 6.23 y ---
 6.28 (singuletes; 1H cada señal); 6.61 (do-
 blete J= 2 Hz.; 1H); 7.4 y 7.9 (multipletes
 ; total de 20H); 8.04 (doblete J= 2 Hz.; 1H)
 ; 8.75 (doblete J= 2 Hz.; 1H) p.p.m.

3) la substancia más polar resultó ser óxido de trifenilfosfina ----
 (5.43 g.) identificada por su p.f.= 149-152°C y por sus constantes
 espectroscópicas.

INTENTOS DE SEPARACION DE LA MEZCLA DE ISOMEROS 31a Y 31b POR CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA.

Eluyente empleado:	Número de veces que se corrieron las placas:	Resultado:
1.- Hexano-Benceno 9:1	15	No hubo separación, el producto corrió menos de 1 cm. y hubo descomposición gradual perdiéndose más del 75% del producto total aplicado.
2.- Hexano-Benceno 8:2	10	
3.- Hexano-Benceno 7:3	10	
4.- Hexano-Benceno 6:4	8	No hubo separación, el producto corrió aproximadamente 4 cm. habiéndose descompuesto casi el 50% y el resto no se separó.
5.- Hexano-Benceno 1:1	8	
6.- Hexano-Benceno 4:6	8	
7.- Hexano-Benceno 1:4	5	No hubo separación. El producto si corrió pero los isómeros no se separaron.
8.- Hexano-Benceno 1:9	5	
9.- Benceno.		

Conclusión: por cromatografía en capa delgada no se lograron separar 31a y 31b de su mezcla. Esto está de acuerdo con los resultados obtenidos en cromatografía en fase vapor, en la cual las diferencias en los tiempos de retención fueron pequeñas.

REACCION DE 2,6-DIFENIL-4-ACETONILIDENPIRANO (28) CON HIDROXILAMINA (OBTENCION DE 32 Y 33).

A 200 mg. (0.693 milimoles) de 2,6-difenil-4-acetonilidenpirano (28) y 1.93 mg. (40 x 0.693 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 50 ml. de etanol, se adicionaron 6 ml. de piridina en un matraz esférico de 100 ml. La mezcla se calentó a reflujo por 60 minutos observándose que la coloración de la materia prima desaparece gradualmente; se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida el disolvente y la piridina. Al sólido residual se le adicionaron 30 ml. de agua y se agitó triturando con una espátula el sólido el cual se disolvió en su mayor parte; la parte insoluble se separó por filtración y se secó. El producto se purificó por cromatografía preparativa en placa delgada, usando como disolvente cloroformo-acetato de etilo (1:3), separándose dos bandas que una vez cortadas, se eluyeron con acetona caliente:

1.- La banda que contiene el producto más polar, proporcionó 80 mg. (0.251 milimoles) de 32 el cual se recrystalizó de acetona-benceno para obtener la muestra analítica cuyas constantes son:

p.f. = 118-121°C.

U.V. (MeOH): $\lambda_{\max.} = 206 \text{ nm. (log } \epsilon = 4.556).$
 246 nm. (log $\epsilon = 4.556).$

I.R. (KBr): $\nu_{\max.} = 3675-2530 \text{ (a), } 1604 \text{ (d), } 1586 \text{ (d), } 1500 \text{ ---}$
 (m), 1450 (a,i), 1363 (i), 1325 (m), 1047
 (m), 955 (i), 910 (i), 757 (i), 684 cm^{-1} .

R.M.N. (DMSO-6D): δ = 1.90 (singulete; 3H); 2.40-2.70 (multiplete; 6H); 7.20-7.90 (multiplete; 10H); 9.43 (singulete; 1H que desaparece con D₂O); -- 9.91 (singulete; 1H que desaparece con D₂O).

MASAS: m/e = 351 (M⁺).

A éste compuesto se le asignó la estructura 33 en base a los datos anteriores.

REACCION DE 2,6-DIMETIL-4-ACETONILIDEN PIRANO (37) CON HIDROXILAMINA (OBTENCION DE 38 Y 39).

A una solución de 1 g. de 37, se le adicionaron 4.24 g. de -- clorhidrato de hidroxilamina y 20 ml. de piridina disueltos en 100 ml. de etanol, y la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío, el residuo sólido se lavó 4 veces con porciones de 100 ml. de cloruro de metileno y el -- residuo insoluble se descartó. Los lavados de cloruro de metileno -- se reunieron y se les adicionó bisulfato de potasio para eliminar -- la piridina agitando la suspensión por 15 minutos; luego se dejó re -- posar $\frac{1}{2}$ hora y se filtró; al filtrado se le evaporó el disolvente -- quedando un aceite que se sometió a purificación por placa prepara -- tiva de sílice GF₂₅₄ (Merck) empleando como disolvente acetato de e -- tilo; así se obtuvieron dos substancias: 1.- 148 mg. (11%) de un -- producto poco polar; 2.- 757 mg. (64%) del más polar.

La substancia menos polar se recrystalizó de acetato de etilo proporcionando la muestra analítica de la isoxazolina 39 con p.f. =

154-155°C. Sus datos espectroscópicos son:

U.V.: no presenta absorción entre 210 y 300 nm.

I.R. (KBr): $\lambda_{\max.}$ = 3500-3000 (a), 2940 (m), 2900(m), 2845 (m), -
1646 (m), 1460 (m), 1435 (m), 1380 (m), 1370
(m), 1350 (m), 1340 (m), 1330 (m), 1250 (m),
1220 (m), 1184 (m), 1140 (d), 1076 (m), 1025
(m), 980 (m), 960 (m), 910 (d), 890 (m), 865
(d), 847 (m), 808 (m), 760 (m), 705 (m), 675
(m), 583 (m), 565 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (PIRIDINA-5D):

δ = 1.75 (singlete; 3H); 2.18 (singlete; 6H);
2.75 (singlete; 4H); 3.1 (singlete; 2H); ---
12.4 (singlete; 2H que se intercambian con -
 D_2O).

ANALISIS ELEMENTAL:	%C	%H	%O	%N
CALCULADO:	52.85	7.54	21.12	18.49
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$ ENCONTRADO:	52.79	7.48	21.12	18.33

MASAS: m/e = 227 (M^+).
pico base = 82.

La sustancia mas polar se recristalizó de acetato de etilo, -
su p.f. = 159-161°C después de purificarla dos veces más por placa
preparativa y empleando acetato de etilo-metanol (5:3) como eluyen-
te. Sus datos espectroscópicos fueron:

U.V. (MeOH): $\lambda_{\max.}$ = 216 nm. ($\log \epsilon$ = 4.4688).
262 nm. ($\log \epsilon$ = 4.173).

I.R. (KBr): $\lambda_{\max.}$ = 3450-3000 (a), 3050 (m), 2980 (m), 2908 (m),

2872 (m), 1675 (d), 1625 (d), 1555 (d), 1460 (m), 1428 (m), 1380 (m), 1370 (m), 1333 (d), 1305 (d), 1258 (d), 1220 (i), 1165 (m), 1040 (m), 1025 (m), 984 (d), 970 (d), 955 (m), 920 (m), 870 (d), 800 (m), 740 (d), 690 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (PIRIDINA 5-D):

δ = 1.9 (singlete; 3H); 2.46 (singlete; 6H); --
3.45 (singlete; 2H); 7.0 (singlete; 2H) p.
p.m.

ANALISIS ELEMENTAL:	%C	%H	%O	%N
CALCULADO:	61.83	7.27	16.48	14.42
ENCONTRADO:	61.56	7.36	-----	14.30

MASAS: $m/e = 194 (M^+)$.

Por éstos datos se asignó la estructura 38 a éste producto más polar.

PREPARACION DEL CATALIZADOR PARA LA HIDROGENACION DE 38^(12g).

En un matr az de 250 ml. se colocó una solución de 10 g. de hidróxido de sodio en 40 ml. de agua, y enfriando con hielo se adicionaron 5 g. de aleación níquel-aluminio (1:1) en pequeñas porciones. La mezcla se calentó a reflujo por 2 horas agitando eventualmente, luego se adicionaron 20 ml. de solución de hidróxido de sodio al -- 20% y se calentó a reflujo por una hora más, tiempo en el cual se -- observó que el desprendimiento de H_2 ya no era notable, entonces se enfrió y se llevó a un volúmen de 200 ml. con agua destilada. La --

suspensión se lavó 9 veces con agua destilada separando ésta por de
cantación, se filtró al vacío (precaución: ¡no dejar secar el cata-
lizador!) y se lavó con metanol.

HIDROGENACION DE 38 (OBTENCION DE 41)^(12b,g).

800 mg. del N-óxido 38 disueltos en 10 ml. de metanol, se colo-
caron en un matraz de hidrogenación de 25 ml., se añadió aproximada-
mente 1 g. del catalizador preparado anteriormente suspendido en 5
ml. de metanol; la mezcla se hidrogenó por 20 horas a presión atmos-
férica (la reacción se siguió por cromatografía en placa delgada).
Se filtró el catalizador y después de eliminar el disolvente quedó
un aceite ligeramente amarillo del cual se cristalizaron de metanol
cloroformo, 420 mg. de un sólido blanco que descompone a 290°C; de
las aguas madres se separaron por cromatografía en placa preparati-
va (de sílice G de Merck), 120 mg. más de éste sólido haciendo un -
total de 540 mg. equivalentes a 77% de 41.

La muestra analítica se obtuvo por recristalización del produc-
to en metanol-acetato de etile. De ésta muestra se obtuvieron los
siguientes datos espectroscópicos de acuerdo con la estructura pro-
puesta 41 :

U.V. (MeOH): $\lambda_{\max.} = 217$ (log $\xi = 4.33$)
262 (log $\xi = 4.05$).

I.R. (KBr): $\nu_{\max.} = 3250$ (a); 3250-2300 (a) con máximos en 2775,
2690, 2610 y 2500; 2075 (m), 1620 (m), 1570
(m), 1520 (m), 1475 (i), 1475 (d), 1380 (m),
1240 (i), 1170 (m), 1130 (d), 1025 (d),

1010 (d), 970 (d), 900 (m), 805 (m), 725 —
(d), 660 (d), 525 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (DMSO- d_6): δ = 1.14 (doblete; 3H); 2.32 (singulete; 6H); -
2.5-3.05 (multiplete; 2H); 3.15-3.6 (multi-
plete; 1H); 7.22 (singulete; 2H); 7.95-8.4
(señal ancha; 2H) p.p.m.

MASAS:

- (a) m/e = 180 (M^+)
(b) m/e = 137 ($M^+ - (\text{CH}_3 - \text{CH} - \text{NH}_2)$)
(c) m/e = 120 Pico Base ((b) - OH).

BIBLIOGRAFIA.

- (1) H. Ost, *J. Prackt. Chem.* (2), 29, 378 (1884).
- (2) (a) A. Peratoner y A. Tamburello, *Gazz. Chim. Ital.*, 41, 666 (1911).
- (b) P. Baumgarten, R. Merlander y J. Olshausen, *Ber.*, 66, 1802 (1933).
- (c) D.N. Bedekar, R.P. Kaushal y S.S. Deshapande, *J. Indian --- Chem. Soc.*, 12, 465 (1935).
- (d) G. Soliman y E. El-Sayed El-Kholy, *J. Chem. Soc.*, 1755 (--- 1954).
- (e) K. Dimroth, *Angew. Chem.*, 72 (10), 331 (1960).
- (f) F. Parisi, P. Bouvina y A. Quilico, *Gazz. Chim. Ital.*, 90, 903 (1960).
- (g) F. Parisi, P. Bouvina y A. Quilico, *Gazz. Chim. Ital.*, 92, 1138 (1962).
- (h) P. Yates, M.J. Jørgenson y S.K. Roy, *Can. j. Chem.*, 40, --- 2146 (1962).
- (3) (a) C. Rius, "Estudio de la reacción de metilendipiranos con hidroxilamina", Tesis profesional, Facultad de Química, U.N.A.M. (1971).
- (b) P. Crabbé, J. Haro, C. Rius y E. Santos, *J. of Heterocyclic Chem.*, 2, 1189 (1972).
- (c) P. Crabbé, J. Haro, C. Rius y E. Santos, "Synthesis of pyridine oxides and isoxazolines from ketonilidene-pyrans". En pre-

sa.

- (4) J.G. Davies, Zentr. Bakteriolog. Parasitenk., Abt. II, 100, - 273 (1939).
- (5) (a) G.R. Cleme y H. Mc. Ilwain, J. Chem. Soc., 479 (1938).
 (b) G.R. Cleme y A.F. Daglish, J. Chem. Soc., 1481 (1950).
- (6) I. Arai e I. Nakayama, Yakugaku Zasshi, 72, 167 (1952).
- (7) E.C. White y J.H. Hill, J. Bacteriol., 45, 433 (1943).
- (8) Por ejemplo: E. Shaw, J. Am. Chem. Soc., 71, 67 (1949).
- (9) T. Okabayashi, Hakko Kogaku Zasshi, 31, 373 (1953).
- (10) T. Okabayashi, Hakko Kogaku Zasshi, 33, 513 (1955).
- (11) S. Sakai, K. Miroda, G. Saito, S. Akagi, A. Veno y F. Fukuo-ka, Gann., 46, 605 (1955).
- (12) E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides".
 Elsevier Pub. Co., Amsterdam (1967), (a) p. 424, (b) p. 4, p. 10 y p. 212; (c) p. 184; (d) p. 173; (e) p. 19; (f) p. 101-146; (g) p. 189.
- (13)(a) E. Ochiai y M.O. Ishikawa, Proc. Imp. Acad. (Tokio), 18, -- 561 (1942).
 (b) E. Ochiai, M.O. Ishikawa y K. Ariwa, Yakugaku Zasshi, 63, - 79 (1943).
- (14)(a) F. Friedl, Ber., 45, 428 (1912).
 (b) F. Friedl, Monatsh., 34, 759 (1913).
 (c) A. Kirpal y E. Reiter, Ber., 58, 699 (1925).
 (d) F.P. Schorggin y A.W. Toptshijew, Zn. Obsheh. Khim., 7, 193 (1937).

- (15) F. Krohnke y H. Shafer, Ber., 95, 1098 (1962).
- (16) L.A. Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry", W.A. Benjamin, Inc., N.Y. (1968) p.235.
- (17)(a) J.C. Evans y C.F.H. Allen, Org. Syn. Coll. 2, 517 (1957).
(b) R.A. Abramovitch y C.S. Giam, Can. J. Chem., 40, 231 (1962).
- (18) T. Kato y H. Yamanaka, J. Org. Chem., 30, 910 (1965).
- (19) Rupe y Schneider, Ber., 28, 957 (1895).
- (20) R. P. Barnes, G.E. Pinkney y G. Mc. K. Phillips, J. Am. --- Chem. Soc., 76, 276 (1959).
- (21) Claus, J. Prackt. Chem., 54, 405 (1896).
- (22) K. Von Auwers y H. Müller, J. Pr. Chem., 137, 102 (1933).
- (23) Z. Kyi y W. Wilson, J. Chem. Soc., 798 (1953).
- (24)(a) A. Quilico y col., Gazz. Chim. Ital., 80, 140, 479, 741 y - 831 (1950).
(b) A. Quilico, Stagno D' Alcontres y Grünanger, Nature, 166, - 226, (1956).
(c) N. Barbulesco, F. Grünanger, M.R. Langella y A. Quilico, -- Tet. Lett. 89 (1961).
- (25) A. H. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 53, 1133 (1931).
- (26) G.W. Perold y F.V.K. Von Reiche, J. Am. Chem. Soc., 79, 465 (1957).
- (27) R.C. Elderfield (ed.) "Heterocyclic Compounds", 5, John Wiley & Sons, N.Y. (1957), p.476-483.
- (28) R.H. Wiley (ed.) "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Interscience Pub., John Wiley and Sons, N.Y. (1962), p. 95-

115.

- (29) G.W. Perold, A.P. Steyn y F.V.K. Von Reiche, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 462 (1957).
- (30)(a) J. Haro, "Síntesis de 2(2,6-difenil-1,4-piraniliden)-5-metilciclohexanona", Tesis Profesional, Facultad de Química, U.N.A.M. (1970).
- (b) P. Crabbé, E. Díaz, J. Haro, G. Pérez, D. Salgado y E. Santos *Tet. Lett.*, 5069 (1970); *J. Chem. Soc., Perkin Transactions I*, 46 (1972).
- (31) D. Salgado, "Síntesis y Estructura de Esteres de Enol de la d-Pulegona", Tesis Profesional, Facultad de Química, U.N.A.M. (1969).
- (32) F. Ramírez y S. Dershowitz, *J. Org. Chem.*, 22, 41 (1957).
- (33) H. Strzelecka y M. Simalty-Siemiatycki, *Compt. Rend.*, 260, 3989 (1965).
- (34) P. Crabbé, L.A. Maldonado e I Sanchez, *Tet.*, 27, 711 (1971).
- (35) P. Yates, M.J. Jorgenson y S. K. Roy, *Can. J. Chem.*, 40, -- 2146 (1962).
- (36) Los espectros de R.M.N. de los N-óxidos e isoxazolininas, fueron hechos por el M. en C. Eduardo Díaz del Instituto de Química (UNAM) a quien agradezco sus opiniones acerca de dichos espectros para la elucidación de las estructuras.

PORTE III .-- PROSTAGLANDINAS. INTENTOS DE RUTAS SINTETICAS HACIA:

A.- 9-DESOXIPROSTAGLANDINAS.

B.- INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SINTESIS DE 11-DESOXI-
PROSTAGLANDINAS.

INTRODUCCION.

Debido a la gran importancia biológica de las prostaglandinas por sus diversas propiedades farmacológicas⁽¹⁾ entre las que destacan su actividad como estimulante de músculos lisos y como vasodilatador, actualmente se vienen desarrollando día con día más y más síntesis de éstos valiosos compuestos.

El descubrimiento de las prostaglandinas, presentes en el fluido seminal humano y en la glándula vesicular de las ovejas, data de 1933, y se debió a Goldblatt^(2a) (Inglaterra) y von Euler^(2b) (Suecia), pero fué solo hasta 1957 cuando se aislaron dos prostaglandinas -- cristalinas puras por Bergström y Sjövall⁽³⁾. Sin embargo, la elucidación estructural de las primeras prostaglandinas se efectuó cinco años después (1962)⁽⁴⁾ con métodos que incluyen la degradación clásica de las moléculas y estudios cristalográficos de rayos X sobre derivados adecuados, pero lo más notable fué el uso de la cromatografía de gases en combinación con espectrometría de masas para identificar fragmentos moleculares provenientes de las degradaciones químicas.

Posteriormente se aislaron compuestos con actividad biológica similar⁽⁵⁾ y se interrelacionaron químicamente sus estructuras demostrando ser todas éstas sustancias, ácidos derivados del ácido prostanoico (fig. 1), que es un compuesto hipotético que sirve como patrón para designar la nomenclatura de las prostaglandinas.

Las estructuras de las prostaglandinas aisladas de fuentes na-

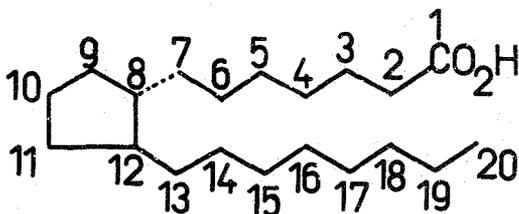
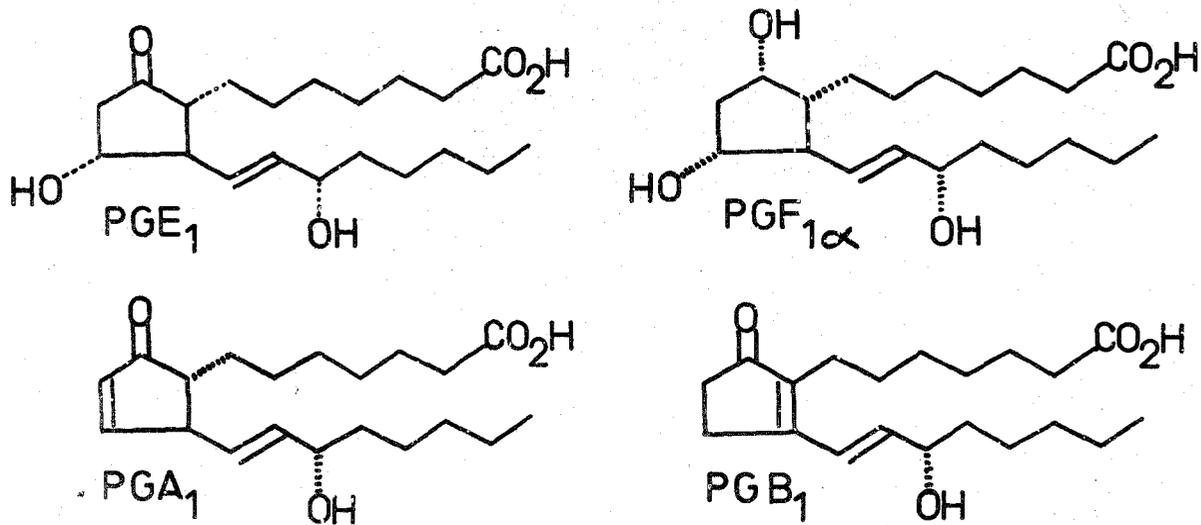


fig. 1

turales, actualmente están divididas en cuatro familias básicas: --- PGE, PGF, PGA y PGB (fig. 2). La nomenclatura trivial usada, fué designada por Berström y colaboradores y su explicación es sencilla: las dos primeras letras (PG) corresponden a la contracción de la palabra prostaglandina, y la siguiente letra (E, F, A ó B) sirve para agrupar las prostaglandinas que contienen los mismos grupos-funcionales en el anillo ciclopentánico, por ejemplo las prostaglandinas E tienen una función cetona en C₉ y un grupo α -oxhidrilo en C₁₁, además del grupo α -oxhidrilo en C₁₅ y la doble ligadura trans C₁₃-C₁₄ característica de las prostaglandinas naturales. El número de dobles ligaduras presentes en las cadenas laterales, se indica con un subíndice (tabla 1).

En la serie F, junto al subíndice se coloca la letra α ó β para indicar la configuración del grupo oxhidrilo en C₉.

Al conjunto de las series E y F (PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGF₁, PGF₂, y PGF₃) se les conoce como prostaglandinas primarias, y a las de las series A y B como secundarias.



PGE₂ = cis Δ^{5-6} -PGE₁ ; PGE₃ = cis Δ^{17-18} -PGE₂ ; PGF_{2α} = cis Δ^{5-6} -PGF_{1α}
 PGF_{3α} = cis Δ^{17-18} -PGF_{2α} ; PGA₂ = cis Δ^{5-6} -PGA₁ ; PGA₃ = cis Δ^{17-18} -PGA₂
 PGB₂ = cis Δ^{5-6} -PGB₁ ; PGB₃ = cis Δ^{17-18} -PGB₂

fig. 2

tabla 1

Subíndice :	Dobles Ligaduras Presentes :
1	$\left\{ \begin{array}{l} \triangle_{13-14} \text{-trans.} \\ \triangle_{13-14} \text{-trans.} \end{array} \right.$
2	$\left\{ \begin{array}{l} \triangle_{13-14} \text{-trans.} \\ \triangle_{5-6} \text{-cis.} \end{array} \right.$
3	$\left\{ \begin{array}{l} \triangle_{13-14} \text{-trans.} \\ \triangle_{5-6} \text{-cis.} \\ \triangle_{17-18} \text{-cis.} \end{array} \right.$

La configuración absoluta de las prostaglandinas naturales se demostró por correlación química⁽⁶⁾ determinando la rotación específica (negativa) del ácido 2-hidroxiheptanoico obtenido de la ozonólisis de PGE_1 , lo que estableció la configuración (S) en C_{15} .

Biosintéticamente⁽⁷⁾, las prostaglandinas provienen de ácidos insaturados de 20 átomos de carbono, como el ácido 5,8,11,14-tetraenaraquidónico (fig. 3), que es un precursor de las prostaglandinas PGE_2 y PGF_2 y el ácido 8,11,14-trienaraquidónico, precursor de las prostaglandinas PGE_1 y PGF_1 .

Su metabolismo también ha sido ampliamente investigado experimentalmente tanto en animales como humanos, y los resultados han sido resumidos por Samuelsson⁽⁸⁾.

Es indudable el interés que existe por la síntesis de prostaglandinas, en especial las más activas biológicamente como son PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , y sus dihidroderivados: $\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$, y $\text{PGF}_{3\alpha}$, aún -

cuando existen fuentes naturales que pueden proveer algunas de ellas, por ejemplo: PGA_2 y PGE_2 que se aíslan⁽⁹⁾ de algunas formas de "Flexaura homomalla" como su derivado 15-acetato-éster metílico. De éste interés surgió el presente trabajo, que es el intento de síntesis de 9-desoxiprostaglandinas (Parte A) y de un intermediario clave para la síntesis de 11-desoxiprostaglandinas (Parte B).

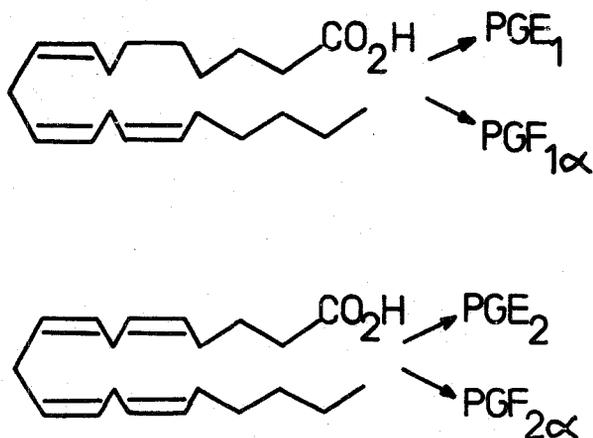
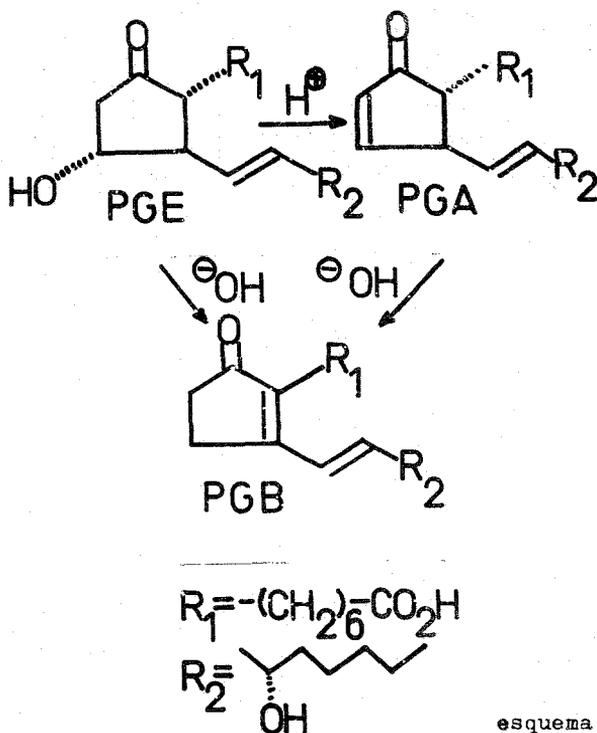


fig. 3

ANTECEDENTES GENERALES.

Tanto por los numerosos centros asimétricos, como por los diferentes grupos funcionales y sus posiciones relativas, se presentan ciertas dificultades en la síntesis de prostaglandinas. Esencialmente son dos los puntos básicos que hacen inestables las moléculas de las prostaglandinas naturales, el primero es el grupo oxhidrilo en C_{15} , cuya posición alílica hace que fácilmente se pueda epimerizar, rearrreglar u oxidar, o bien que la prostaglandina sufra deshidratación. Así, cuando una prostaglandina natural se trata con un ácido fuerte, se obtiene la mezcla de epimeros 15(R) y 15(S)^(10c). El segundo punto (que presenta únicamente la serie E), es la posición β del grupo oxhidrilo en C_{11} con respecto al carbonilo en C_9 ; éste sistema es muy sensible a ácidos o bases aún diluidos, lo cual se pone de manifiesto cuando tratamos una prostaglandina E con un ácido en condiciones suaves⁽¹⁰⁾ para obtener el homólogo correspondiente de la serie A (esquema 1); y al tratar cualquier prostaglandina natural de las series A o E con una base, se obtiene la correspondiente PGB con una absorción característica en U.V. ($\lambda_{max.} = 278 \text{ nm}$) debida al sistema ceténico $\alpha-\beta$, $\gamma-\delta$ insaturado^(4c).

Por otro lado, la orientación trans de las cadenas laterales en C_8 y C_{12} que presentan las prostaglandinas naturales, no es problema en la síntesis de la misma, ya que ésta relación es la más estable termodinámicamente, lo cual se pone de manifiesto en el equilibrio, vía enolización (esquema 2) entre la PGE₁ y 8-iso-PGE₁, en

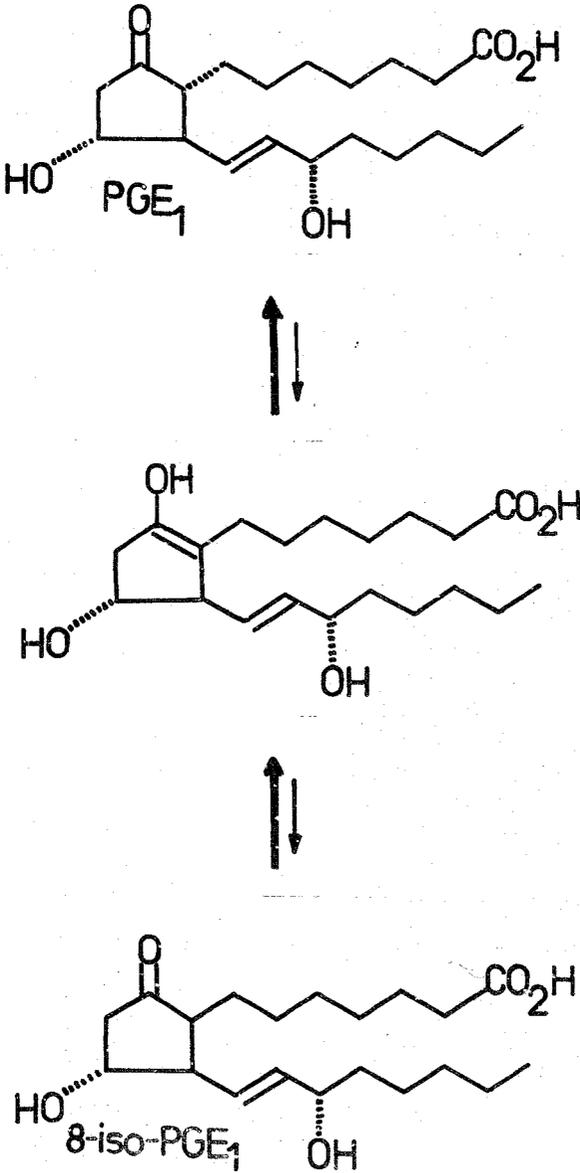


esquema 1

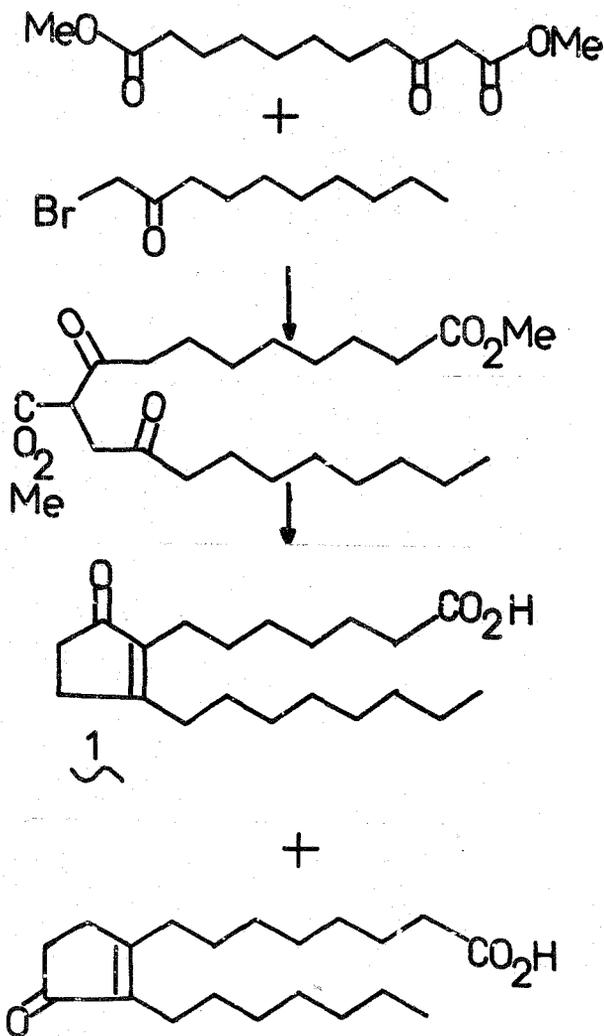
el que existe una relación 9:1⁽¹¹⁾.

La primera síntesis de un ácido prostanicoico (el 9-ceto- Δ^{8-12} (1)) se llevó a cabo como una prueba estructural para la confirmación del esqueleto de las prostaglandinas (esquema 3), ya que éste ácido fué idéntico al obtenido por degradación de PGE₁⁽¹²⁾.

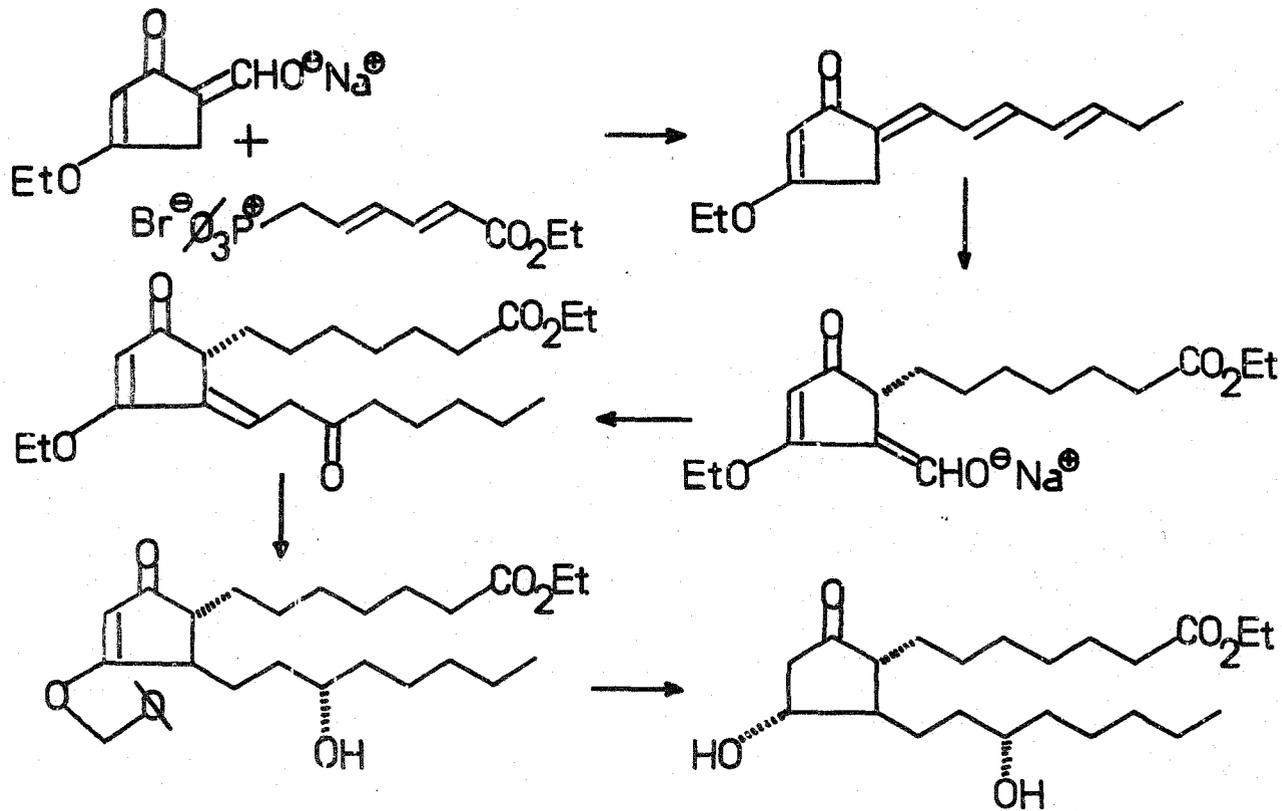
Posteriormente (en 1966) se efectuó la síntesis de la primera prostaglandina con actividad biológica que fué la 13,14-dihidro-PGE₁, por Beal y colaboradores⁽¹³⁾, en la que se dió un nuevo uso a la reacción de olefinación de Wittig (esquema 4).



esquema 2.



esquema 3.



esquema 4.

De ahí en adelante se desarrollaron más síntesis de prostaglandinas como la dl-PGB₁ por Bagli y colaboradores^(14a) y luego por otros autores⁽¹⁴⁾; la 13-dehidro-PGE, la cual es un metabolito, por Miyano y Dorn⁽¹⁵⁾; y otras más. Pero es notable que sólo tres síntesis conducen a las seis prostaglandinas primarias, a saber, la del grupo Upjohn encabezada por U. Axen y W.P. Schneider (ver referencias citadas en la referencia 16), la del grupo de la Universidad de Harvard, encabezada por E.J. Corey y la del grupo de la Universidad de Chicago encabezada por J. Fried.

PARTE III A.- 9-DESOXIPROSTAGLANDINAS.

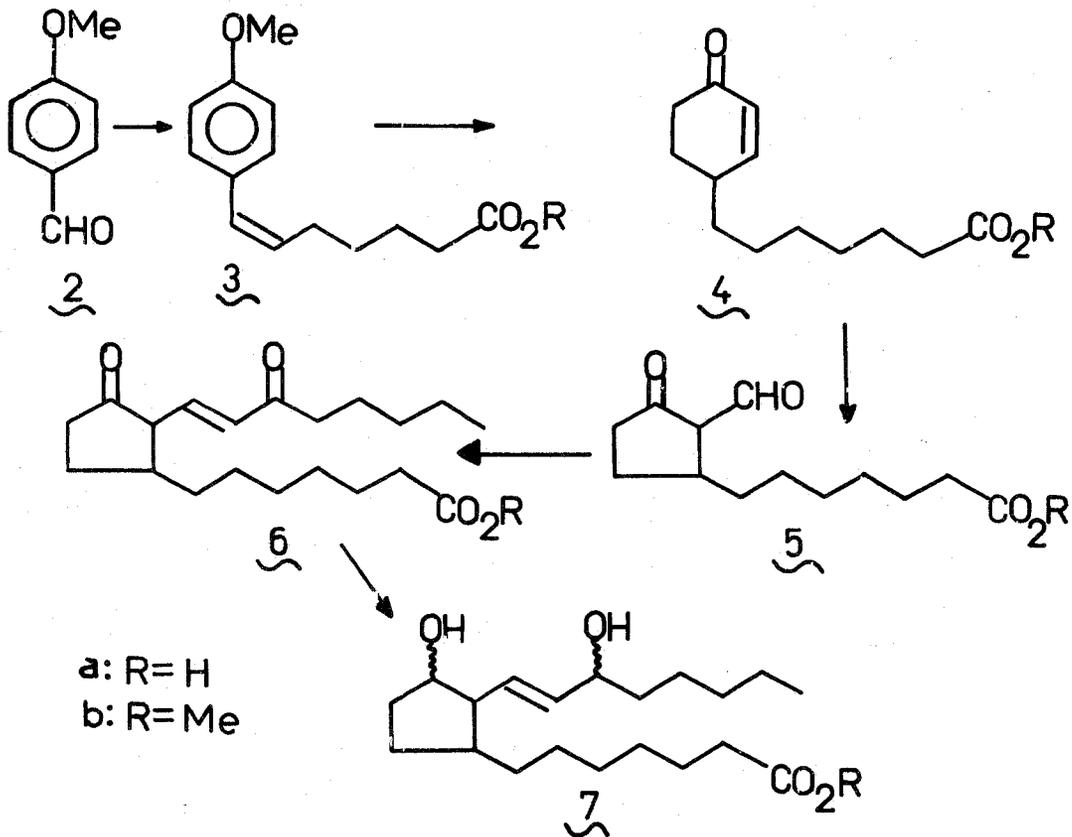
DISCUSION.

En las síntesis de prostaglandinas informadas hasta la fecha, generalmente emplean como punto de partida un anillo conteniendo los grupos funcionales adecuados o bien efectúan una ciclización para obtenerlo.

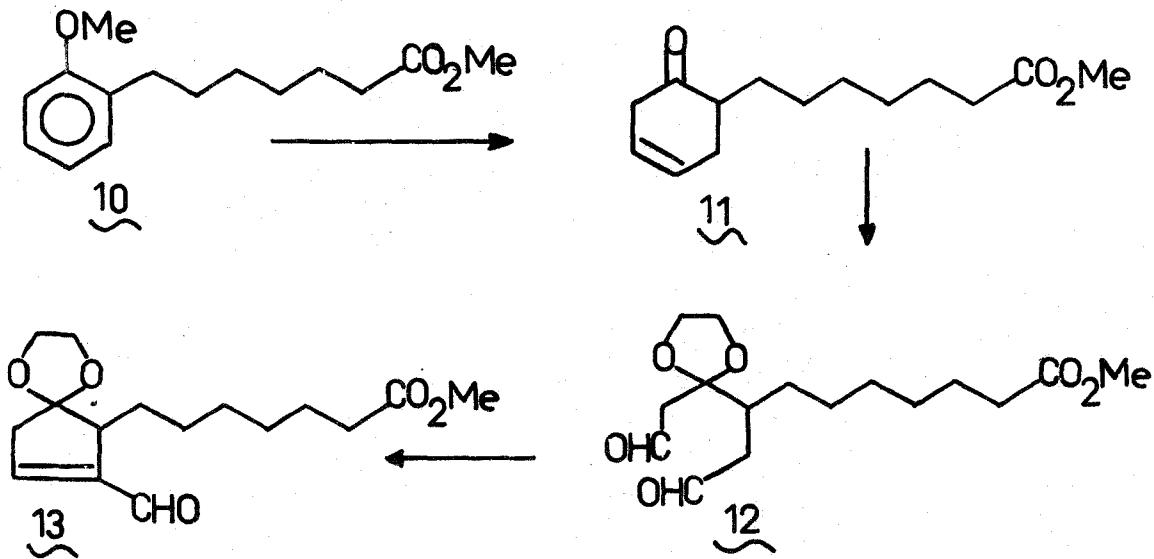
La idea del presente trabajo (esquema 5) fué llegar a una 9-desoxiprostaglandina (7) generando el anillo ciclopentánico por una reducción de Birch sobre un anillo aromático conteniendo ya una de las cadenas laterales de las prostaglandinas, seguida de una contracción de anillo para formar un ciclopentancarboxaldehído al cual se le introduciría la segunda cadena lateral (esquema 5). Y posteriormente ampliar el método para la obtención de 11-desoxiprostaglandinas, y de ser posible, obtener las prostaglandinas primarias.

Los antecedentes más cercanos que existen del uso de la reacción de Birch en la síntesis de prostaglandinas, son los siguientes: (a) En la síntesis de dl-PGE₁ por un grupo de Merck⁽¹⁷⁾. Ellos efectúan ésta reacción sobre el compuesto 8 para obtener el dihidroderivado que posteriormente hidrolizan a la cetona α - β insaturada 9 (esquema 6).

Sin embargo, como se puede observar, en éste caso el anillo ciclopentánico de la prostaglandina no es generado del anillo bencénico



esquema 5.

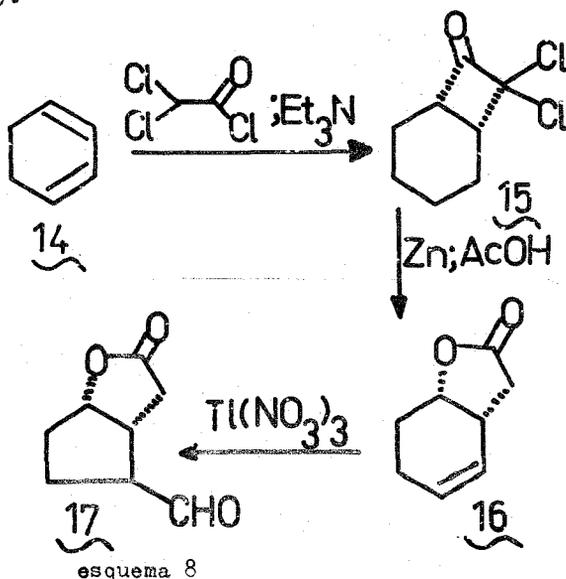


esquema 7.

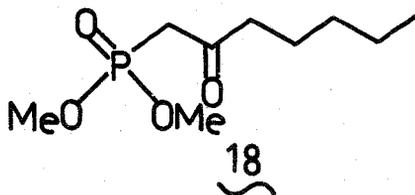
co, puesto que ya estaba formado.

(b) R.B. Morin y colaboradores⁽¹⁸⁾ también emplearon una reducción - de Birch en la síntesis de prostaglandinas. La idea básica de éstos autores, fué convertir un núcleo aromático adecuadamente substituido, al anillo ciclopentánico de las prostaglandinas (esquema 7). No obstante, hay una gran diferencia con la ruta que nosotros intentamos, ya que mientras nosotros proponemos una contracción de anillo en un solo paso (esquema 5), éstos autores abren el anillo ciclohexénico para luego formar el de cinco miembros (13) por una reacción ya usada.

En el transcurso de la realización de éste trabajo, E.J. Corey publicó⁽¹⁹⁾ una síntesis que utiliza la misma idea básica de nuestra ruta (contracción de anillo en un solo paso, esquema 8), aunque como se puede observar, son bien diferentes las secuencias de síntesis (esquema 8).

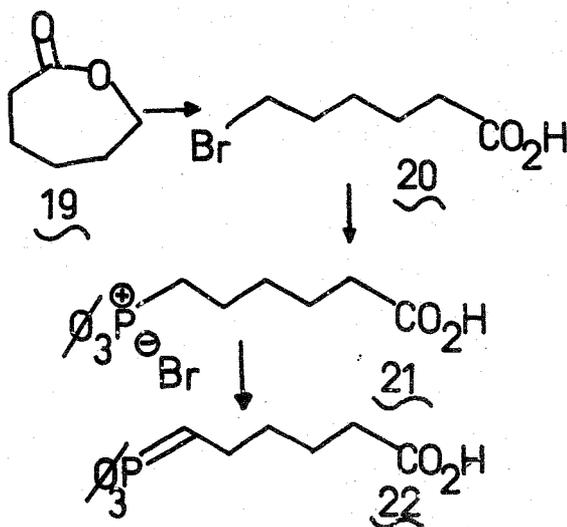


El primer paso de la presente síntesis (esquema 5), fué obtener el anillo bencénico con los grupos funcionales adecuados, esto es, una de las cadenas laterales de las prostaglandinas colocada en la posición "para" a un metoxilo. Para ello se consideró la reacción de olefinación de Wittig, sobre el anisaldehído. Existían dos rutas usando diferentes reactivos de Wittig, la primera era emplear el ácido 6(trifenilfosforan)-hexanoico (22) que generaría la cadena en C_8 con el grupo carboxílico de las prostaglandinas, y la segunda era utilizar el 2-oxo-heptilfosfonato de dimetilo (18) que produciría la cadena lateral en C_{12} con el grupo oxigenado en C_{15} .



Se decidió usar la primera ruta por la mayor disponibilidad de las materias primas, y la síntesis de éste producto se efectuó como indica el esquema 9.

Existían algunas alternativas para la obtención del ácido 6-bromohexanoico⁽²⁰⁾(20), pero se eligió partir de la caprolactona --- por ser el método^(20a) de mejores resultados y el más corto, ya que se efectuó en un solo paso. De éste (20), se obtuvo el bromuro del ácido 5-carboxipentametilenfosfonio⁽²¹⁾(21) por tratamiento con tri

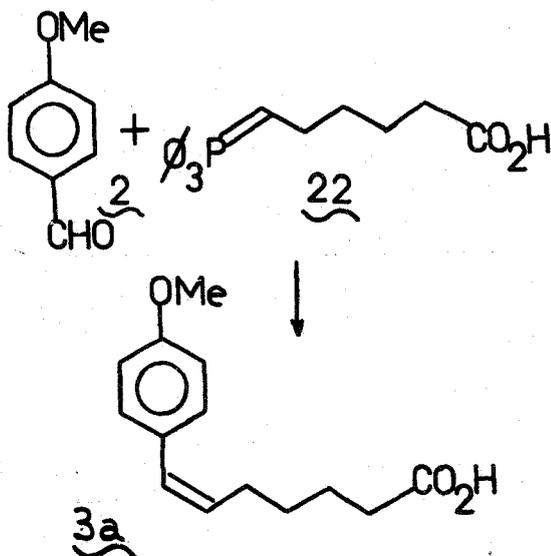


esquema 9.

fenilfosfina en acetonitrilo.

El anisaldehído (2) se hizo reaccionar con el ilido 22 formado "in situ" por el dimetilsulfinilcarbanión sobre la sal de fosfonio 21 para obtener el ácido 6(p-metoxifenil)-hept-5-enoico (21) (esquema 10).

Posteriormente se intentó reducir el anillo bencénico de 3a -- con litio en amoniaco líquido y éter como disolvente, sin embargo únicamente se redujo la doble ligadura conjugada al anillo bencénico, obteniéndose 23 (esquema 11) y recuperándose aproximadamente el 10% de la materia prima, en vista de lo cual se tuvieron que hacer algunas modificaciones: (a) se esterificó el ácido para partir de 3b; (b) se empleó T.H.F. como disolvente en lugar del éter inicialmente.



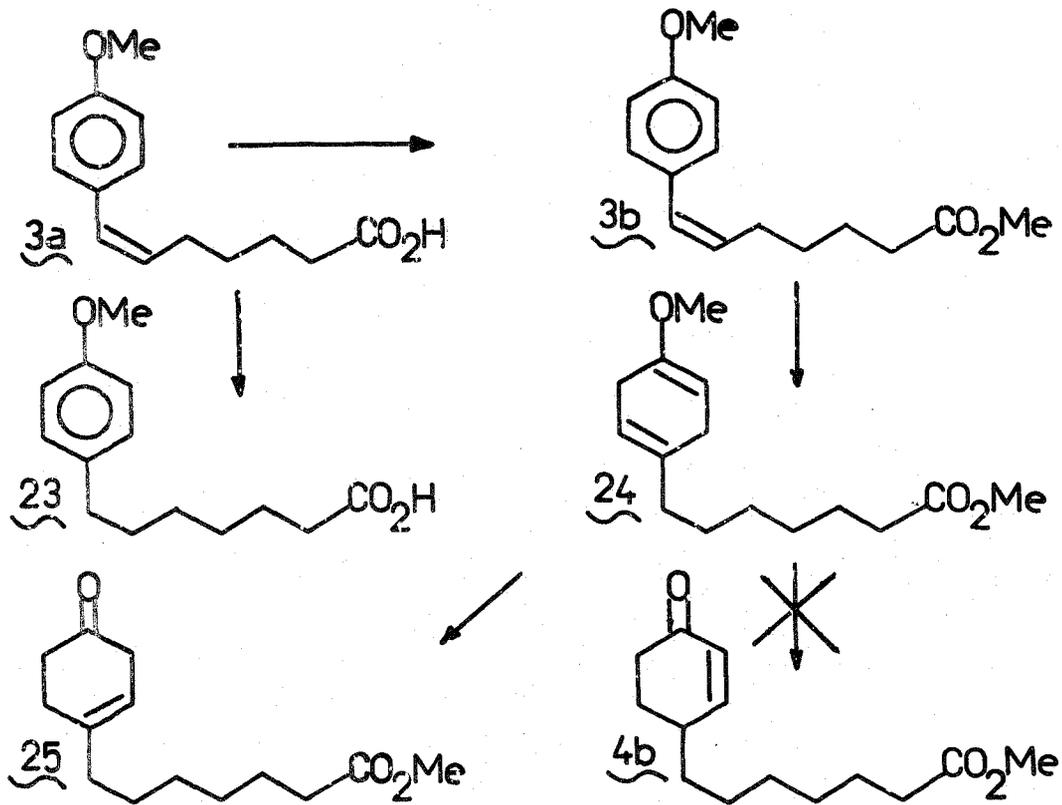
esquema 10.

usado ; y (c) se varió el tiempo de reacción. Solamente con el conjunto de las tres modificaciones anteriormente mencionadas, se logró efectuar la reducción del anillo bencénico (esquema 11) para obtener 24.

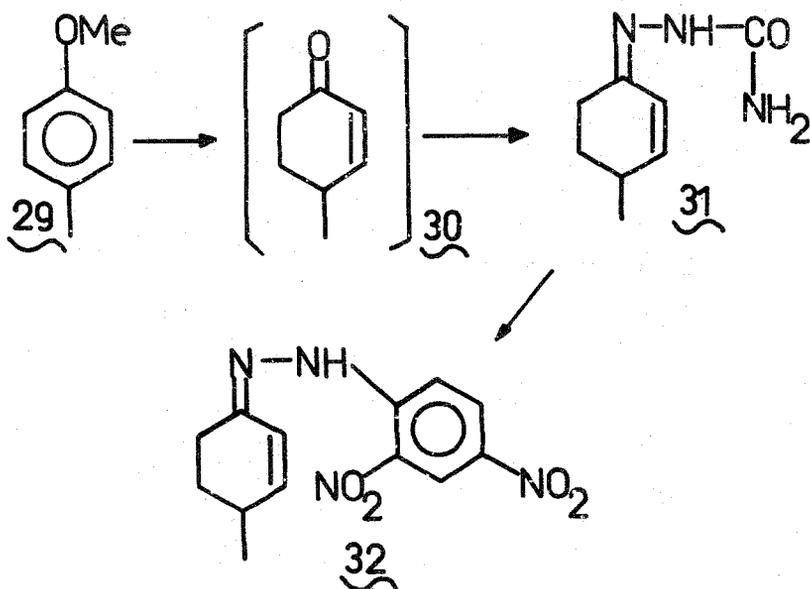
A partir de 24, por hidrólisis se obtuvo lamentablemente la cetona β - γ insaturada 25 en lugar de la cetona deseada α - β insaturada 4b.

En la literatura se encontró un trabajo de A.J. Birch⁽²²⁾ en el que informa obtener el compuesto 30 a partir del precursor 29 (esquema 12).

Posteriormente R.B. Morin y colaboradores⁽¹⁸⁾ efectuaron una -



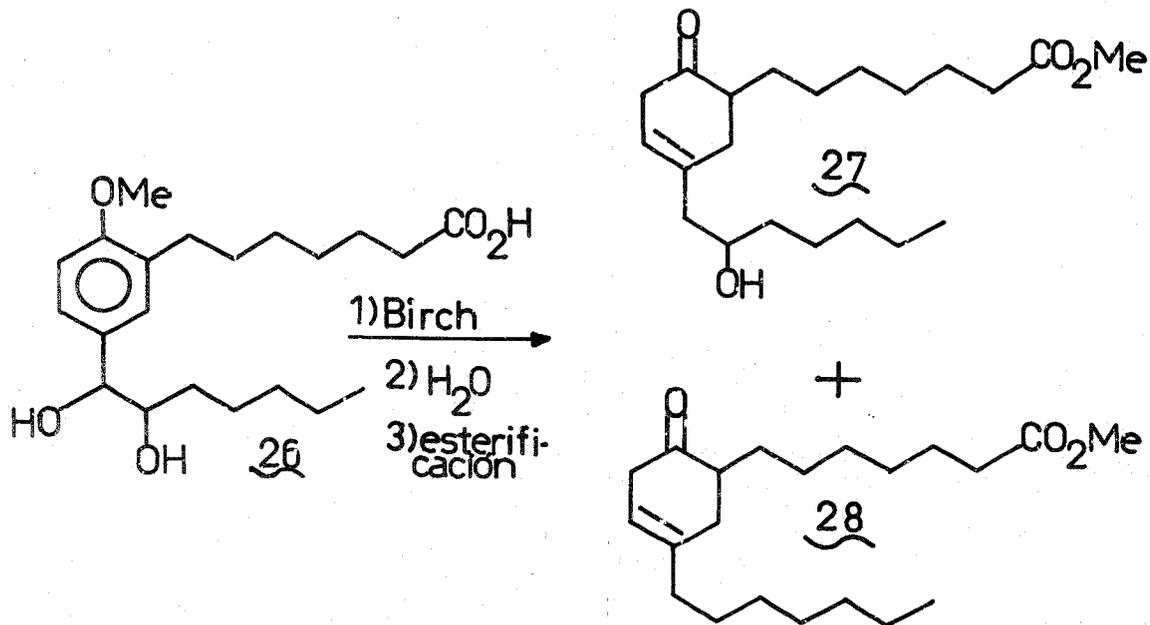
esquema 11.



esquema 12.

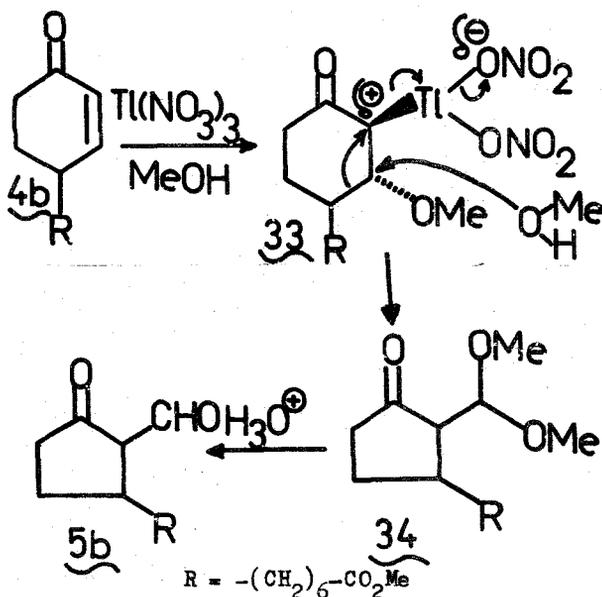
reacción similar, pero informaron haber obtenido exclusivamente las cetonas α - β insaturadas **27** y **28** (esquema 13). La estructura de la cetona **4b** sería similar al producto obtenido por Birch⁽²²⁾ por no tener ningún sustituyente en la posición C₂ del anillo bencénico; con éstos antecedentes se pretendió preparar la cetona α - β insaturada **4b**; no obstante, los resultados fueron negativos, ya que se obtuvo **25** en lugar de **4b**.

Estos resultados experimentales nos obligaron a analizar con más detenimiento el trabajo de Birch⁽²²⁾ y se encontró que en la parte experimental nunca menciona el haber aislado la cetona **30**, si no únicamente sus derivados **31** y **32**.



esquema 13.

A pesar de haber probado diferentes condiciones experimentales nunca se logró obtener la cetona α - β insaturada 4b que es el único compuesto que conduce al aldehído 5b (en nuestra ruta) requerido para la síntesis de la 9-desoxiprostaglandina (ver esquema 14).



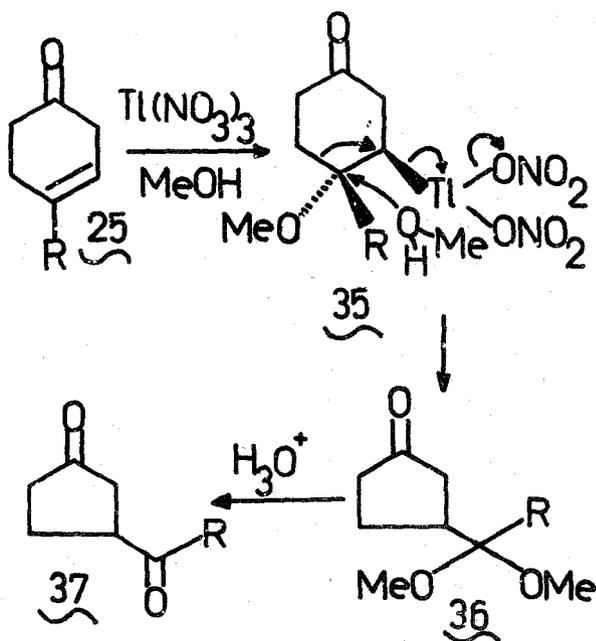
esquema 14.

La cetona 25 no se pudo utilizar como materia prima para continuar la síntesis planeada, pues si se efectuara sobre ella la reacción de contracción de anillo, conduciría al producto 37 (esquema 15).

Por éste tiempo apareció un trabajo de Corey⁽¹⁹⁾ en el cual efectúa la contracción de anillo utilizando el mismo reactivo que nosotros ($Tl(NO_3)_3$), por lo cual se decidió no continuar ésta invés-

tigación.

Finalmente es conveniente aclarar que a partir del compuesto - 37 se pueden efectuar algunas transformaciones que conducirían a --- las prostaglandinas, pero por cuestión de tiempo no se siguió estudiando el tema.



esquema 15.

PARTE EXPERIMENTAL.

OBTENCION DEL ACIDO 6-BROMOHEXANICO (20)^(20a).

1000 ml. de ácido bromhídrico al 48% se colocaron en un matraz de 2500 ml. enfriado con hielo-sal, se adicionaron 240 ml. de ácido sulfúrico concentrado en porciones y con agitación magnética, luego se agregaron 200 ml. de caprolactona; terminada la adición se dejó llegar a temperatura ambiente, se agitó por dos horas y posteriormente se colocó en baño de vapor por cuatro horas más.

La solución se enfrió y se adicionaron 200 ml. de agua, se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se saturó con sulfato de amonio, extrayendo con éter cuatro veces con porciones de 300 ml. Los extractos etéreos se reunieron con el aceite inicialmente separado y se lavó tres veces con solución saturada de sulfato de amonio (porciones de 700 ml.), se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el éter en rotavapor. El residuo obtenido pesó 225 g. (65%). La muestra analítica se obtuvo por recristalización de ligroina, y sus constantes físicas y espectroscópicas fueron:

p.f. = 37-38°C (33.4-34.8°C^(20c)).

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3500-2500 (a), 2920 (m), 2850 (h), 1720 (i), 640 (d) cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl₃) δ = 1.3-2.1 (multiplete; 6H); 2.38 y 2.39 (dos multipletes; J = 6.5 y J = 8 Hz. respectivamente; 2H cada señal); 10.8 (singulete; 1H) p.p.m.

REACCION DEL ACIDO 6-BROMOHEXANOICO CON TRIFENILFOSFINA (OBTENCION DE 21)⁽²¹⁾.

10.2 g. (0.0525 moles) de 2 y 14.4 g. (0.055 moles) de trifenilfosfina, se disolvieron en 100 ml. de acetonitrilo en caliente, en un matr az esférico de 250 ml. y se calentó a reflujo por 70 horas con agitación magnética.

La mezcla se enfrió, se concentró en rotavapor (aproximadamente a unos 40 ml.) y se adicionaron 60 ml. de éter, precipitando al enfriar, la sal de trifenilfosfonio la cual se separó por filtración, se secó y pesó 19 g. (78%). La muestra analítica se obtuvo por recristalización en acetonitrilo-éter, dando un p.f. = 199-201 C; los datos espectroscópicos de éste compuesto (21) son los siguientes:

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3600-3200 (a), 3100-2700 (a), 1720 (i), 1450 (i), 1390 (m), 1110 (i), 740 (m), 720 (m), 690 (m), 530 (m), y 610 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1.67 (multiplete; 6H); 2.0-2.5 (multiplete; 4H); 3.33-4.0 (señal ancha; 1H); y 7.9 (multiplete; 15H) p.p.m.

REACCION DE 21 CON ANISALDEHIDO EN PRESENCIA DE METILSULFINILCARBANION (OBTENCION DE 3a).

Se prepararon dos soluciones:

Solución "A".- 9.14 g. (0.02 moles) de 21 (previamente seco al vació), se disolvieron en 160 ml. de DMSO seco (recientemente destilado de hidruro de calcio).

Solución "B".- 21.95 g. de hidruro de sodio (al 50% en parafin-

na) lavado con hexano, se adicionaron a 250 ml. de DMSO seco y se calentó a 75°C en baño de aceite, en atmósfera de N₂ durante 1.5 -- horas, tornándose la solución a un color "verde botella".

A la solución "A" se le añadieron 190 ml. de la solución "B" (equivalentes a 350 milimoles del \square metilsulfinitilcarbanión) con lo cual la mezcla de reacción tomó una coloración rojo intenso; después de 15 min. se adicionaron 10.88 g. (0.08 moles) de p-anisaldehído recién destilado a presión reducida. Se dejó a temperatura ambiente por una hora con agitación en atmósfera de N₂. Durante éste tiempo la mezcla de reacción tomó una coloración amarillo "ocre". A continuación se eliminó el DMSO por destilación al vacío; la mezcla de reacción se vertió en 1000 ml. de agua y se extrajo con 4 porciones de acetato de etilo-éster (1:1), asegurándose en cada extracción de tener el pH alcalino en la fase acuosa.

La fase acuosa se aciduló a pH= 2, con solución fría de ácido clorhídrico al 10%, formándose un aceite que se extrajo cuatro veces con porciones de 400 ml. de éter-pentano (1:1). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio hasta pH neutro, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, para después eliminar el disolvente en rotavapor.

El residuo que se obtuvo fué un sólido amarillo que pesó 15.35 g. (82%). Por recristalización de dicho sólido en éter, se obtuvo la muestra analítica de 3a con p.f.= 102-104°C con la cual se encontraron los siguientes datos espectroscópicos:

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3200-2500 (a), 1710 (i), 1600 (m), 1520 (i),
1250 (m), 965 (m) cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1.6 y 2.2 (multipletes; 8H); 3.77 (singulete; 3H); 6.2 (multiplete; 2H); 6.83 y 7.30 (par de dobletes que integran para 4H); y --- 9.85 (señal ancha; 1H) p.p.m.

REACCION DEL ACIDO 7-(p-METOXIFENIL)-6-HEPTENOICO CON LITIO EN AMONIACO (OBTENCION DE 23).

En un frasco Dewar se recibieron 200 ml. de amoniaco líquido enfriando exteriormente con hielo-acetona; a continuación se adicionaron, con agitación magnética, 0.5 g. (0.0714 moles) de litio en trozos pequeños, apareciendo en seguida una coloración azul intensa; 30 minutos después se adicionaron en pequeñas porciones, 1.5 g. --- (0.0064 moles) de 3a disueltos en 20 ml. de T.H.F.-éter (1:1). La mezcla se dejó agitando por tres horas y luego se adicionó etanol para destruir el exceso de reactivo de litio, decolorándose la solución; así se dejó por 15 horas para que se evaporara el amoniaco, quedando una pasta grisácea que se disolvió en 250 ml. de agua y se acidulo a pH= 2 con solución de ácido oxálico (al 10%), obteniéndose un sólido blanco que se filtró, secó y pesó 1.4 g.

Sus constantes físicas y espectroscópicas fueron:

p.f. = 72-74°C

I.R. (KBr): λ_{max} = 3200-2500 (a), 1710 (i), 1610 (m), 1515 --- (i), 1240 (i), 825 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1.5 (señal ancha; 8H); 2.38 (multiplete; --- 4H); 3.77 (señal sencilla; 3H); 6.83 y ---

7.09 (dobletes; 2H cada uno) p.p.m.

Con éstos datos se concluyó que la estructura más probable para éste compuesto es 23.

ESTERIFICACION DEL ACIDO 7-(p-METOXIFENIL)-6-HEPTENOICO (3a) (OBTENICION DE 3b).

A 20 ml. de metanol frio, se adicionaron 3.5 ml. de cloruro de acetilo en porciones, luego 1.5 g. del ácido 7-(p-metoxifenil)-6-heptenoico y se calentó a reflujo por 3.5 horas. A la mezcla de reacción se le eliminó el disolvente y se diluyó con 75 ml. de agua para luego extraer con tres porciones de éter (75 ml. cada una); los extractos etéreos se reunieron y se lavó con una solución de bicarbonato, luego con agua y finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación al vacío, quedando un aceite (1.53 g.; 97%) cuyos datos espectroscópicos concuerdan -- con la estructura 3b.

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3010 (d), 2950 (d), 2900 (m), 2800 (d), --
1740 (i), 1605 (m), 1510 (i), 1470 (m), --
1440 (m), 1245 (i), 1170 (m), 825 (d) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = Aparecen las mismas señales que para la materia prima 3a, siendo la única diferencia la señal en 3.4 p.p.m. correspondiente la metoxilo, que se presenta en el espectro de 3b en lugar de la señal en 9.85 p.p.m. del espectro de 3a.

REACCION DEL ESTER 3b CON LITIO EN AMONIACO (OBTENCION DE 24).

A 200 ml. de amoniaco líquido contenidos en un recipiente Dewar enfriado con hielo seco-acetona, se adicionaron 1.5 g. de litio en trozos pequeños y con agitación magnética. La solución tomó una coloración azul intensa característica del complejo de litio; 45 minutos después, se adicionó 1.0 g. del éster 3b disuelto en 15 ml. de T.H.F. anhidro y se dejó agitando por 7 horas. Posteriormente se adicionó etanol hasta que desapareció el color azul, y en esas condiciones se dejó por 15 horas para que se evaporara el amoniaco.

La masa grisácea obtenida, se disolvió en 150 ml. de agua y se extrajo con tres porciones de éter de 100 ml. La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación al vacío quedando 0.87 g. (85%) de un aceite amarillo cuyos datos espectroscópicos fueron:

I.R. (KBr): $\delta_{\text{max.}}$ = 2900 (i), 2825 (m), 1740 (i), 1605 (d), ---
1510 (m), 1245 (m), 1210 (d), 1170 (d) ---
cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl₃): δ = 1.05-2.22 (banda ancha; 12H); 3.52 (señal sencilla; 3H); 4.64 (señal sencilla; 1H);
5.37 (señal sencilla; 1H) p.p.m.

A éste compuesto se le asignó la estructura 24.

OBTENCION DE 25.

En un recipiente Dewar enfriado con hielo seco-acetona, se recibieron 200 ml. de amoniaco líquido; a continuación se adicionaron

1.5 g. de litio en pequeños trozos y con agitación magnética, obteniéndose el color azul intenso; 45 minutos después se adicionó 1.0 g. del éster 3b disuelto en 15 ml. de T.H.F. anhidro y se dejó agitando por 7 horas al cabo de las cuales se destruyó el exceso de complejo de litio, con etanol. Después de 15 horas de reposo, el sólido formado se disolvió con 150 ml. de agua, se aciduló con ácido clorhídrico a pH= 2 y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro para luego evaporar el disolvente a presión reducida quedando un aceite amarillo (0.5 g.; 48%) cuyos datos espectroscópicos estuvieron de acuerdo con la estructura 25.

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 2950 (m), 2920 (i), 2850 (m), 1725 (i), --
1680 (i), 1600 (i), y 1200 (a) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = 0.95-3.0 (señal compleja; 18H); 3.75 (señal sencilla; 3H); y 5.42 (señal sencilla; 1H) p.p.m.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

- (a) Los productos 3a, 3b, 21, 23, 24 y 25 no se encuentran reportados en la literatura. En éste trabajo se informan sus constantes físicas y espectroscópicas.
- (b) Se confirmó que la reacción de reducción de Birch sobre p-alquilanoles y posterior hidrólisis, conduce a ciclohexenonas β - γ insaturadas⁽¹⁸⁾ y no a las α - β insaturadas⁽²²⁾.

PARTE III B.- INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SINTESIS DE 11-DESOXIPROSTA
GLANDINAS.

DISCUSION.

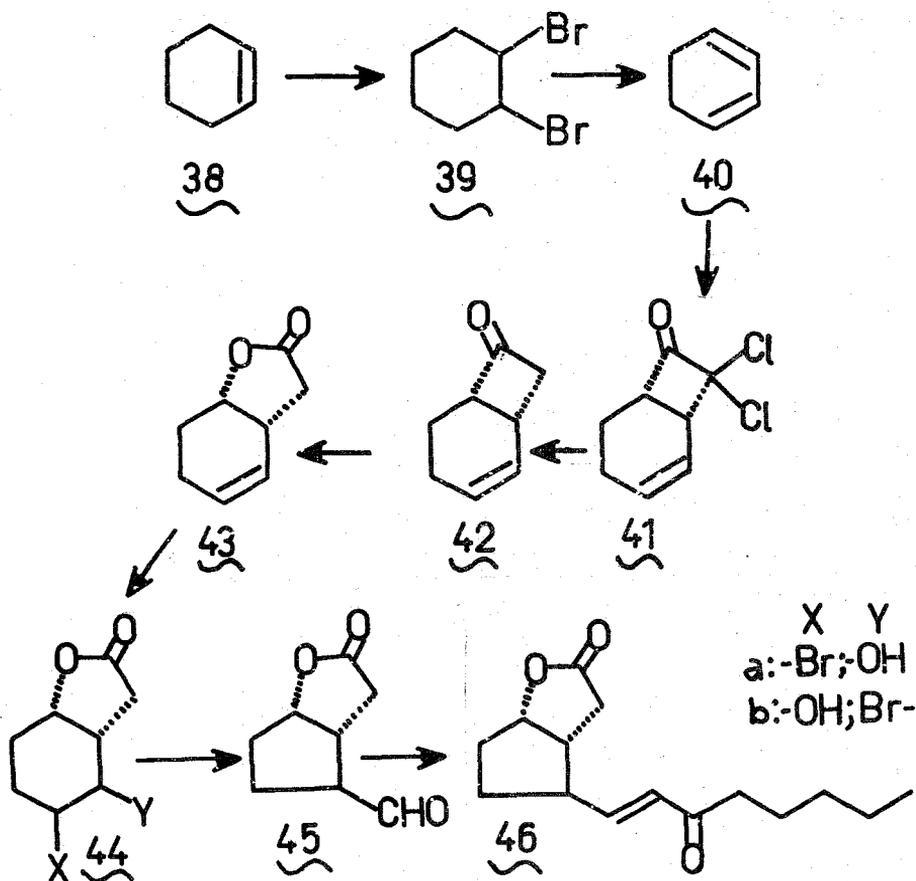
La síntesis de intermediarios clave en síntesis de prostaglandinas es actualmente muy común, ya que a partir de ellos se puede llegar a varias prostaglandinas y no solo a una.

El propósito de ésta síntesis es precisamente llegar a uno de esos intermediarios clave mediante la secuencia que se presenta en el esquema 16.

Sin embargo, poco tiempo después de la planeación de éste trabajo, E.J. Corey y T. Ravindranathan⁽¹⁹⁾ publicaron una ruta casi idéntica, en donde la única diferencia es el reactivo empleado en la contracción de anillo, pues ellos la efectúan con $Tl(NO_3)_3$ (esquema 8) mientras que nosotros sugerimos el empleo de carbonato de plata (24a) sobre las bromhidrinas 44.

Aún cuando la originalidad de ésta síntesis se redujo exclusivamente a la forma de contraer el anillo de seis a cinco miembros, se decidió llevarla a cabo puesto que se trataba de una nueva reacción.

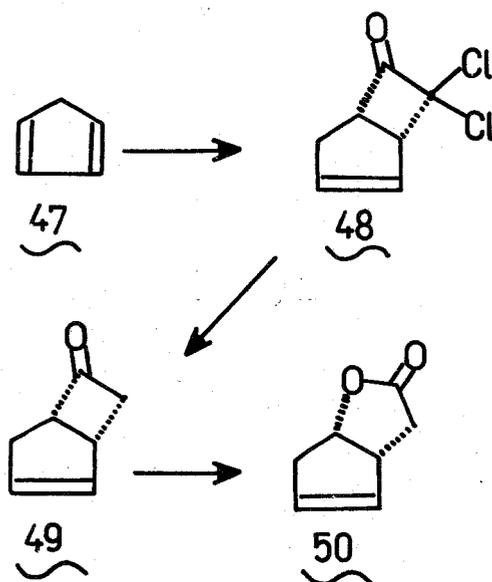
La materia prima era el ciclohexadieno (40), pero dada la poca disponibilidad de él, se tuvo que sintetizar a partir de ciclohexeno (38). El método seguido consistió en la adición de bromo sobre -



esquema 16.

ciclohexeno para obtener el derivado dibromado⁽²⁵⁾ 39, y éste, por posterior dehidrobromación con isopropóxido de sodio, proporcionó el ciclohexadieno⁽²⁶⁾ (40) (esquema 16).

En 1970 E.J. Corey⁽²⁷⁾ obtuvo la lactona 50 como se indica en el esquema 17. Después el mismo autor empleó esa reacción sobre el



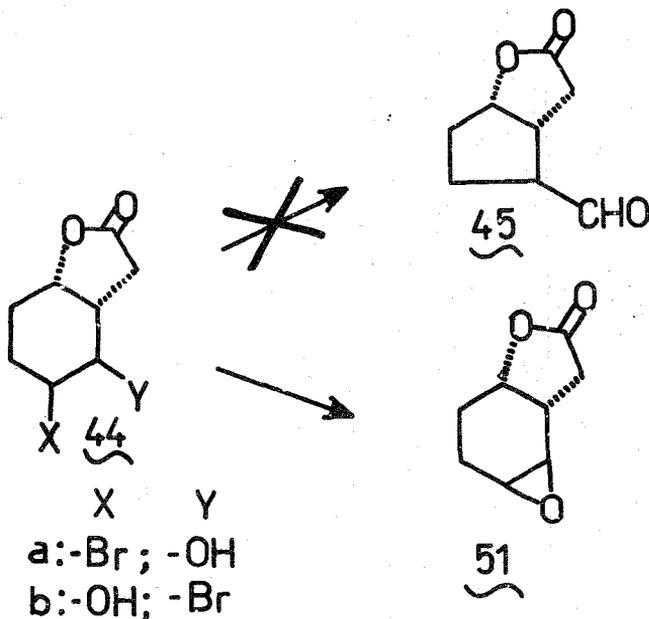
esquema 17.

ciclohexadieno⁽¹⁹⁾, por lo que nuestro trabajo se simplificó a utilizar las condiciones por él descritas para la síntesis de 43.

De éste modo, el ciclohexadieno se trató con dicloroaceteno generado "in situ" a partir de cloruro de dicloroacetilo con trietilamina, obteniendo así el aducto 41 que se decloró con zinc en ácido acético para dar casi cuantitativamente la ciclobutanona 42. La oxidación selectiva (reacción de Baeyer Villiger) de 42, se efectuó en condiciones alcalinas obteniéndose la lactona 43.

La bromhidrina 44 se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo, al tratar la γ -lactona 43 con N.B.S. en agua, según el método

descrito por Guss y Rosenthal⁽²⁸⁾ para el ciclohexeno. Una vez obtenida la bromhidrina, se sometió a la reacción con carbonato de plata⁽²⁴⁾ en un intento para obtener el ciclopentancarboxaldehído 45, pero desafortunadamente no se obtuvo y en su lugar se formó el epóxido correspondiente 51 (esquema 18).



esquema 18.

Actualmente se sigue trabajando en éste tema ya que sólo se ha efectuado un intento de contracción de anillo, y se piensa que variando las condiciones de la reacción, se puede llegar a mejores resultados.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

(a) Tanto la bromhidrina 44 como el epóxido 51, son compuestos que aún no se encuentran informados en la literatura y sus propiedades espectroscópicas así como sus constantes físicas se describen en éste trabajo.

(b) El método de contracción de anillo con carbonato de plata es - novedoso, más aún si se logra aplicar en la síntesis de prostaglan-
dinas.

PARTE EXPERIMENTAL.

PREPARACION DE 1,2-DIBROMOCICLOHEXANO (39)⁽²⁵⁾.

En un matr az esférico de 2 litros y de tres bocas, equipado -- con embudo de adición de 500 ml., agitador mecánico y un termómetro, se colocaron 123 g. (1.5 moles) de ciclohexeno disueltos en una mezcla de 300 ml. de tetracloruro de carbono y 15 ml. de etanol absoluto. La mezcla se enfrió a -5°C y con agitación se adici n  una solución de 210 g. (67 ml., 1.3 moles) de bromo disueltos en 145 ml. de CCl_4 contenida en el embudo de adición, a una velocidad tal, que la temperatura de la mezcla de reacción n  rebasó -1°C (la adición se efectuó en tres horas). Terminada la adición se eliminó el tetracloruro de carbono y el exceso de ciclohexeno por destilación; el residuo se destiló a una presión de 16 mm. de Hg. obteniéndose 303 g. (95%) del producto 39.

PREPARACION DE 1,3-CICLOHEXADIENO 40⁽²⁶⁾.

En un matr az de 3 bocas de 3 litros de fondo esférico equipado con agitador mecánico, se preparó una suspensión de iPrONa en triglima, por adición de 53.5 g. de NaH en porciones a una mezcla agitada de 500 ml. de triglima y 300 ml. de iPrOH. Una vez terminada la adición se conect  el matr az a un aparato de destilación al vaci o y en la otra boca, mediante una "Y" se adapt  un embudo de adición y un termómetro además de la entrada de nitrógeno.

El matr az se calentó a $100-110^{\circ}\text{C}$ mientras se pasaba nitrógeno

por el sistema, recogiendo el destilado (iPrOH) en un matr az enfriado en baño de iPrOH-hielo seco. Cuando ya no hubo más destilado, se cambi  el matr az receptor, se dejó enfriar el aparato, y se hizo vacío en el sistema (¡precaución!) hasta llegar a una presión de -- 130-170 mm. de Hg.; entonces se dejó gotear por el embudo de adición 242 g. de 1,2-dibromociclohexano a una velocidad tal que la -- temperatura de la mezcla se mantuviera entre 100-110 C (30 minutos). La reacción se continuó hasta que cesó la destilación del producto; éste se pasó a un embudo de separación, se lavó con 4 porciones de 200 ml. cada una de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y por destilación se obtuvieron 28 g. (35%) del dieno.

REACCION DE 1,3-CICLOHEXADIENO CON DICLOROACETENO⁽¹⁹⁾ (OBTENCION DE - 8,8-DICLOROBICICLO (4.2.0)OCT-2-EN-7-ONA, 41).

En un matr az de 3 bocas de 1 litro, de fondo esférico, se colocó una solución de 20 g. (0.25 moles) de 1,3-ciclohexadieno en 200 ml. de hexano seco. En una de las bocas se colocó un agitador mecánico, y mediante el uso de "Y" en las otras dos bocas, se colocaron dos embudos de adición, uno de ellos conteniendo una solución de -- 58.275 g. (0.525 moles) de cloruro de dicloroacetilo en 250 ml. de hexano seco, y el otro conteniendo una solución de 505 g. (5 moles) de trietilamina seca y recién destilada, disuelta en 250 ml. de hexano seco. En las otras bocas se colocaron un termómetro y una salida de gas. Simultáneamente y con agitación, se agregaron las dos soluciones a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera entre

22-28°C (4 horas). La agitación se continuó por 4 horas más. El sólido obtenido se filtró y lavó con hexano seco reuniendo ésta solución con la original.

El hexano se eliminó por evaporación, quedando 35.8 g. del producto (75%) que se purificó por destilación al vacío (75-80°C/1 mm. Hg.; 68-73°C/0.3 mm. Hg.; 73-74/1 mm. Hg.⁽³⁰⁾). Los datos de I.R. y R.M.N. concordaron con los informados anteriormente⁽³⁰⁾.

DECLORACION DE 8,8-DICLOROBICICLO (4.2.0) OCT-2-EN-7-ONA PARA OBTENER BICICLO (4.2.0) OCT-2-EN-7-ONA (42)⁽¹⁹⁾.

En un matraz esférico de 250 ml. se colocaron 19.1 g. (0.1 moles) de 41 y 50 ml. de ácido acético glacial; a continuación se adicionaron 32 g. de zinc en pequeñas porciones de modo tal, que se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre 45 y 50°C por el mismo calor desprendido en la reacción, agitando después de cada adición (aproximadamente 15 minutos tardó la adición total). La mezcla se agitó durante 75 minutos manteniendo la temperatura a 45-50°C. Después se aumentó a 75°C y se adicionaron 6.5 g. más de zinc y se siguió agitando durante 10 minutos más. El zinc residual se eliminó por filtración y se lavó con éter reuniéndose ésta solución con la original; se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporando el éter, se obtuvieron 11.6 g. (95%) de 42. El producto se purificó por cromatografía en capa fina, eluyendo con benceno. Sus espectros de I.R. y R.M.N. estuvieron de acuerdo con los datos informados⁽³⁰⁾, así como su p.f. = 69-78/15 mm. Hg.

OXIDACION SELECTIVA DE 42 PARA LA OBTENCION DE LA LACTONA 43⁽¹⁸⁾.

9.76 g. (0.08 moles) de 42 se enfriaron en un matr az esférico de 500 ml. a 0°C y con agitación se adicionó una mezcla de 100 ml. de agua oxigenada al 32% y 200 ml. de solución de hidróxido de sodio en metanol-agua (1:1) previamente enfriada a 0°C y se mantuvo la agitación por 30 minutos. La mezcla se pasó a un embudo de separación y se extrajo 4 veces con porciones de 200 ml. de éter. El extracto et reo se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el éter y así se obtuvieron 9.9 g. (90%) de 43. El producto se purificó por cromatografía en capa fina eluyendo con benceno-éter (19:1) para obtener la muestra que espectroscópicamente estuvo de acuerdo con la estructura 43.

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3010 (d), 2920 (m), 2830 (d), 1775 (f), -
1220 (d), 1175 (m), 1150 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1.9 (multiplete; 4H); 2.17 (doblete; J =
2.5 Hz.; 1H); 2.5 (doblete; J = 8 Hz.; 1H);
2.8 (multiplete; 1H); 4.6 (multiplete; -
1H); 5.6 (multiplete; 2H) p.p.m.

REACCION DE LA LACTONA 43 CON N.B.S. EN AGUA⁽²⁸⁾.

276 mg. (2 milimoles) de 43, 376 mg. (2 milimoles) de N.B.S. y 1 ml. de agua se colocaron en un matr az esférico de 25 ml., y con agitación magnética se dejó la mezcla a temperatura ambiente por 30 minutos; se adicionaron 5 ml. de agua y 20 ml. de éter, la suspensión se pasó a un embudo de separación para eliminar la fase acuosa

después de agitar. Esta fase acuosa, se lavó dos veces más con éter (porciones de 10 ml.); las soluciones etéreas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el éter por evaporación en rotavapor, quedando 564 mg. (98%) de un aceite amarillo que al enfriar solidificó. El producto (44) se recrystalizó de benceno dando un sólido blanco de p.f. = 121-125°C. Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3600-3100 (a), 2920 (m), 2850 (d), 1775 (i), 1200 (d), 1150 (m), 690 (d), y 650 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1.9 (multiplete); 2.0 (multiplete); 2.8 (multiplete); 3.6 (multiplete); 3.8 (multiplete); y 4.6 (multiplete) p.p.m.

PREPARACION DEL REACTIVO CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA (24b).

30 g. de celita comercial, se lavaron con una mezcla de 10 ml. de ácido clorhídrico y 90 ml. de metanol, se filtró y se lavó con agua destilada hasta prueba negativa de cloruros (con AgNO_3). Esta celita se agregó, agitando, a una solución de 34 g. de AgNO_3 en 200 ml. de agua. Posteriormente se adicionó una mezcla de 30 g. de carbonato de sodio en 300 ml. de agua; después de 10 minutos se formó un sólido amarillo que se separó por filtración, se lavó con agua destilada hasta pH neutro, y se secó al vacío. 0.75 g. de ésta composición tienen 1 milimol de carbonato de plata.

REACCION DE LA BROMHIDRINA 44 CON EL CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA.

En un matr az esférico equipado con una trampa de Stark y refrigerante con tubo de cloruro de calcio, se colocó una solución de -- 118 mg. (0.5 milimoles) de 44 en 20 ml. de cloruro de metileno, se adicionaron 1.14 g. (2 milimol) de la preparación de carbonato de plata en celita, se llenó la trampa de Stark con cloruro de metileno seco y se calentó la mezcla a reflujo por 75 minutos, luego se dejó 24 horas más a temperatura ambiente con agitación; se filtró, el sólido se lavó con más cloruro de metileno y se reunieron los lavados con la solución original. El cloruro de metileno se eliminó destilando a través de una columna Vigreux de 20 cm. quedando 46 mg. (80%) de un aceite que presentó las siguientes constantes espectroscópicas:

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max.}}$ = 3005 (m), 2950 (m), 2900 (h), 2830 (d), --
1775 (i), 1760 (m), 1220 (m), 1180 (i), y
755 (i) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1.2-3.0 (señal compleja; 7H); 3.15 (multiplete; 2H); 4.3 (multiplete; 1H) p.p.m.

Con éstos datos se asignó tentativamente la estructura 51 para éste producto.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) P. Mantegazza y E.W. Horton, "Prostaglandins, Peptides and Amines", Academic Press, London and N.Y., 1969, p.51.
- (2) (a) M.W. Golblatt, Chem. & Ind. (London), 52, 1056 (1933).
(b) U.S. von Euler, Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., 175, 78 -- (1934).
- (3) S. Bergström y J. Sjövall, Acta. Chem. Scand., II, 1086 --- (1957).
- (4) (a) Abrahamsson, S., S. Bergström y B. Samuelsson, Proc. Chem. - Soc., 332 (1962).
(b) S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson y J. Sjövall, Acta. Chem. Scand., 16, 501, 969 (1962).
(c) S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson y J. Sjövall, J. --- Biol. Chem., 238, 3555 (1963).
(d) B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 85, 1878 (1963).
- (5) S. Bergström, Science, 157, 382 (1967).
- (6) (a) D.H. Nugteren, P.A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg y B. Samuelsson, Nature (Lond.), 212, 38 (1966).
(b) E.L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", Mc Graw-Hill Book Co. Inc., N.Y. 1962.
- (7) B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 87, 3011 (1965).
- (8) B. Samuelsson, Annals of N.Y. Acad. of Sci., 180, 138 (1971).
- (9) W.P. Schneider, R.D. Hamilton y L.E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc., 95, 2122 (1972).

- (10)(a) E.G. Daniels, J.W. Hinman, B.A. Johnson, F.P. Kupiecki, J. W. Nelson y J.E. Pike, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 21, 413 (1965).
- (b) J.E. Pike, F.P. Kupiecki y J.R. Weeks, Nobel Symposium 2, - Prostaglandins, ed. por S. Bergström y B. Samuelsson, Almqvist y Wiksell, Stockholm, 1967, p.161-171.
- (c) J.E. Pike, F.H. Lincoln y W.P. Schneider, *J. Org. Chem.*, 34, 3552 (1969).
- (11) E.G. Daniels, W.C. Krueger, F.P. Kupiecki, J.E. Pike y W.P. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5894 (1968).
- (12) B. Samuelsson y G. Stållberg, *Acta. Chem. Scand.*, 17, 810 - (1963).
- (13) P.F. Beal III, J.C. Babcock y F.H. Lincoln, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3131 (1966).
- (14)(a) J.F. Bagli, T. Bogri y R. Deghenghi, *Tet. Lett.*, 465 (1966).
- (b) P. Collins, C.J. Jung y R. Pappo, *Israel J. Chem.*, 6, 839 - (1968).
- (c) K.G. Holden, B. Hwang, K.R. Williams, J. Weinstock, M. Harman y J.A. Weisbach, *Tet. Lett.*, 1569 (1968).
- (d) R.B. Morin, D.O. Spry, K.L. Hauser, R.A. Mueller, *Tet. Lett.*, 6023 (1968).
- (e) Y. Yura y J. Ide, *Chem. Phar. Bull. Tokyo*, 17, 408 (1969).
- (f) J. Katsube y M. Matsui, *Ag. Biol. Chem.*, 33, 1078 (1969).
- (15) M. Miyano y C.R. Dorn, *Tet. Lett.*, 1615 (1969).
- (16) G. García de la Mora, Tesis Doctoral, U.N.A.M., 1972, p. 6

- (17) D. Taub, R.D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H.L. Slates, Z.S. Zelawski y N.L. Wendler, Chem. Commun., 1258 (1970).
- (18) ref. (14)(d).
- (19) E.J. Corey y T. Ravindranathan, Tet. Lett., 49, 4753 (1971).
- (20)(a) G. Bosworth y C.W.H. Partridge, J. Am. Chem. Soc., 66, 839 (1944).
- (b) J. Am. Chem. Soc., 46, 2840 (1924).
- (c) J. Am. Chem. Soc., 55, 721 (1937).
- (d) J. Indian Chem. Soc., 19, 305 (1942).
- (e) Zh. Org. Khim., 3, 1415 (1967).
- (f) Zh. Org. Khim., 2, (11), 2028 (1966).
- (21) Mi mas sincero agradecimiento a los Doctores Angel Guzmán y Humberto Carpio por la técnica para la preparación de éste compuesto.
- (22) A.J. Birch, J. Chem. Soc., 430 (1944).
- (23) A. McKillop, J.D. Hunt, E.C. Taylor y F. Kienzle, Tet. Lett. 5275 (1970).
- (24)(a) Resultados no publicados obtenidos por el Dr. M. Fetizón.
- (b) M. Fetizon y M. Golfier, U.S.Pat. of Pat. 3534, 475 (1970).
- (25) H.R. Snyder y L.A. Brooks, Org. Syn. Col., 2, 171 (1943).
- (26) J.P. Schaefer, L. Endres, J. Crawford y P. Yates, Org. Syntheses, 47, 31 (1970).
- (27) E. J. Corey, Z. Arnold y J. Hutton, Tet. Lett., 307 (1970).
- (28) C.O. Guss y R. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc. 77, 2549(1955).
- (29) S.M.Naqvi, J.P.Horwitz y R.Fillier, J.Am.Chem.Soc. 79, 6283

(1957).

- (30) L. Ghosez, R. Montaigne, A. Russel, H. Vanlierde y P. Mollet,
Tet. Lett., 27, 615 (1971).